ENZYMANALOGE POLYMERE

Untersuchung des Boronophthalidsystems und seine Eignung als Haftgruppe

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Walburga Dederichs
aus Düsseldorf

1983

UNIV. LEIDEN BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0009

Enzymanaloge Polymere

Untersuchung des Boronophthalidsystems und seine Eignung als Haftgruppe

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Walburga Dederichs
aus Düsseldorf

1983

Angefertigt mit Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen-Fakultät
der Universität Düsseldorf

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Wulff
2. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Mulzer

Tag der mündlichen Prüfung: 27.1o.1983

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Wulff in der Zeit von Januar 1980 bis April 1983 am Institut für Organische Chemie II der Universität Düsseldorf angefertigt.

Mein Dank gilt den Laborkollegen und Mitarbeitern der Abteilung, besonders meinem Lehrer Herrn Prof. Dr. G. Wulff für seine wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	Einleitung	1
II	Theoretischer Teil	18
1.	Wahl einer geeigneten Haftgruppe für Monoalkohole	18
2.	Untersuchung des Reaktionsverhaltens von Boronophthaliden gegenüber Monoalkoholen	25
3.	Untersuchung des Reaktionsverhaltens von Boronophthaliden gegenüber Aminen	39
4.	Synthese und Untersuchung des 6-Dimethylaminomethylboronophthalids	48
5.	Untersuchung des Reaktionsverhaltens von Boronophthaliden gegenüber Diolen	53
6.	Synthese eines polymerisierbaren Derivates des Boronophthalids	63
7.	Affinitätschromatographie an polymergebundenem Boronophthalid	70
8.	Untersuchungen zur Substratspezifität enzymanaloger Polymere mit Boronophthalid als Haftgruppe	86
III	Zusammenfassung	89
IV	Experimenteller Teil	93
1.	Apparatives	93
2.	Lösungsmittel	94
3.	Ausgangssubstanzen	95
4.	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bromierung mit N-Bromsuccinimid	95
5.	Synthese und Reaktionsverhalten des 2,3-Dihydro-1-hydroxy-2-methyl-2,1-benzazaborols (Boraazaindan) 11	96
5.1	Versuche zur Darstellung der Verbindung 11 ausgehend von 2-(2-Tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 15	96
5.1.1	2-[2-(Brommethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan 16	96
5.1.2	2-[2-(Methylaminomethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan 17	96
5.1.3	Hydrolyse des 2-[2-(Methylaminomethyl)-phenyl]-1,3,2-dioxaborolans 17	96

		Seite
5.2	Synthese der Verbindung 11 ausgehend von o-Tolylboronsäuredimethylester 18	97
5.2.1	o-Tolylboronsäuredimethylester 18	97
5.2.2	2-(Brommethyl)phenylboronsäuredimethylester 19	97
5.2.3	2,3-Dihydro-1-methoxy-2-methyl-2,1-benzazaborol 21	98
5.2.4	2,3-Dihydro-1-hydroxy-2-methyl-2,1-benzazaborol 11	98
5.2.5	2-(Methylaminomethyl)phenylboronsäuredimethylester 20	99
6.	Ester des 1,3-Dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborols (Boronophthalid) 10 und 1,3-Dihydro-1-hydroxy-7-methyl-2,1-benzoxaborols (6-Methylboronophthalid) 28	99
6.1	Synthese der Ausgangsverbindungen	99
6.1.1	1,3-Dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborol (Bronophthalid) 10	99
6.1.2	1,3-Dihydro-1-hydroxy-7-methyl-2,1-benzoxaborol (6-Methylboronophthalid) 28	100
6.1.3	Mandelsäureethylester 69	100
6.2	Synthese der Ester des Boronophthalids 10 und 6-Methylboronophthalids 28	100
6.2.1	Veresterungsmethoden	100
6.2.2	Ester des Boronophthalids 10	101
6.2.3	Ester des 6-Methylboronophthalids 28	102
6.3	^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Ester des Boronophthalids 10 und 6-Methylboronophthalids 28	103
6.3.1	Phenylboronsäuredimethylester 27	103
6.3.2	Methanol-d_1	103
6.3.3	Probenbereitung	103
6.3.4	Spektroskopische Daten der Ester des Boronophthalids 10	104
6.3.5	Spektroskopische Daten der Ester des 6-Methylboronophthalids 28	105
7.	Versuche zur Synthese des 1,3-Dihydro-1-piperidino-2,1-benzoxaborols 32	106
7.1	Umsetzung von Boronophthalid 10 mit Piperidin	106

		Seite
7.2	Umsetzung von 1,3-Dihydro-1-methoxy-2,1-benzoxaborol (Boronophthalidmethylester) 24 a mit Piperidin	107
8.	Synthese und Eigenschaften des 1,3-Dihydro--7-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-2,1-benzoxaborols (6-Dimethylaminomethylboronophthalid) 38	108
8.1	Synthese	108
8.1.1	1,3-Dihydro-7-formyl-1-hydroxy-2,1-benzoxaborol (6-Formylboronophthalid) 37	108
8.1.2	6-Dimethylaminomethylboronophthalid 38	109
8.2	Eigenschaften	110
8.2.1	Deboronierung von 6-Dimethylaminomethylboronophthalid 38	110
8.2.2	Versuche zur Veresterung des 6-Dimethylaminoboronophthalids 38 mit Methanol	110
8.2.3	6-(Trimethylammoniomethyl)boronophthalid-iodid 41	110
8.2.4	Umsetzung des 6-Dimethylaminomethylboronophthalids 38 mit 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol	111
9.	Umsetzung von Boronophthalid 10 mit 1,2- oder 1,3-Diolen im Molverhältnis (2 : 1)	112
9.1	(R,S)-1-Phenyl-1,2-ethandiol 42	112
9.2	Umsetzung des Boronophtalids mit Diolen	112
10.	Synthese arylsubstituierter Brombenzole	114
10.1	Synthese des 2,6-Dimethylbrombenzols 29	114
10.1.1	Kupfer(I)bromid	114
10.1.2	2,6-Dimethylbrombenzol 29	114
10.2	2-Ethyl-6-methylbrombenzol 63	115
10.3	3-Brom-4-methylacetophenon 59	115
10.4	5-Ethyl-2-methylbrombenzol 60	116
11.	Synthese substituierter Arylboronsäuren	116
11.1	Tri-n-butylborat	116
11.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Arylboronsäuren	116
12.	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 2-Aryl-1,3,2-dioxaborolanen (Arylboronsäureethylenglykolester)	119
13.	Versuche zur Synthese von Vinylboronophthaliden	121
13.1	Versuche zur Synthese von 5-Vinylboronophthalid ausgehend von o-Formylboronophthalid 37 durch Wittig-Reaktion	121

Seite

13.1.1 Natriummethanolatmethode 121

13.1.2 Natriumhydridmethode 121

13.1.3 1,3-Dihydro-1-ethoxy-7-formyl-2,1-benzoxaborol 53 122

13.1.4 1,3-Dihydro-7-formyl-1-neopentyloxy-2,1-benzoxaborol 55 123

13.2 Versuche zur Synthese des 5-Vinylboronophthalids ausgehend von 2-(5-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 62 123

13.2.1 Doppelte NBS-Bromierung des 2-(5-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolans 62 123

13.2.2 Versuche zur Eliminierung mit Chinolin 124

13.2.3 Versuche zur Eliminierung mit Kalium-tertiärbutylat 125

13.2.4 Versuche zur Eliminierung mit 1,8-Bis-(dimethylamino)naphthalin (Proton Sponge) 125

13.3 Versuche zur Synthese des 6-Vinylboronophthalids ausgehend von 2-(6-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 65 126

13.3.1 Doppelte NBS-Bromierung des 2-(6-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolans 65 126

13.3.2 Eliminierungsversuche mit 1,8-Bis-(dimethylamino)naphthalin (Proton Sponge) 126

14. Synthese des 1,3-Dihydro-1-hydroxy-6-methacryloylamino-2,1-benzoxaborols 58 (5-Methacryloylaminoboronophthalid) 127

14.1 1,3-Dihydro-1-hydroxy-6-nitro-2,1-benzoxaborol (5-Nitroboronophthalid) 56 127

14.2 1,3-Dihydro-6-amino-1-hydroxy-2,1-benzoxaborol (5-Aminoboronophthalid) 57 127

14.3 5-Methacryloylaminoboronphthalid 58 128

15. Synthese von Estern des 5-Methacryloylaminoboronophthalids 58 129

15.1 5-Methacroyloylaminoboronophthalidbenzylester 67 129

15.2 Versuche zur Veresterung des 5-Methacryloylaminoboronophthalids 58 mit Mandelsäureethylester 69 130

15.3 5-Methacryloylaminoboronophthalidephedrylester 72 131

16. Polymere 132

16.1 Darstellung der Polymere 132

Seite

16.2 Zerkleinerung der Polymere 133

16.3 Untersuchung der Polymere 133

16.3.1 Aufarbeitung des Polymeransatzes - Polymer P 1 - 133

16.3.2 Abspaltung der Matrize 134

16.3.3 Aufarbeitung des Polymeransatzes - Polymer P 2 - und Abspaltung der Matrize 135

16.3.4 Bestimmung der Wiederbelegungsrate der Polymere P 1 und P 2 mit Matrize 135

16.3.5 Quantitative Bestimmung von Benzylalkohol mit Hilfe der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) 136

16.3.6 Affinitätschromatographische Untersuchungen an Polymer P 2 137

16.3.7 Aufarbeitung des Polymeransatzes - Polymer P 3 - und Bestimmung der Abspaltrate 138

V Literaturverzeichnis 139

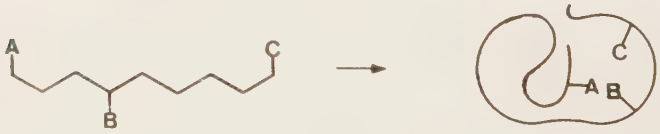
I. Einleitung

Enzyme sind die Katalysatoren der lebenden Natur. Ihre beschleunigende Wirkung konnte bislang von synthetischen und halbsynthetischen Katalysatoren nicht erreicht werden.[1)] Enzyme sind Proteine, die aus einer oder mehreren Peptidketten aufgebaut sind und ein Molekulargewicht von 10 000 bis 1 Million besitzen. Mehr als 1 000 Enzyme wurden isoliert[2)] und zum Teil intensiv erforscht. Eine weit geringere Zahl konnte bisher synthetisiert werden. Als Beispiel sei das von Merrifield (1969) mit Hilfe der Festphasenpeptidsynthese[3)] dargestellte Enzym Ribonuclease erwähnt.

Enzymkatalysierte Reaktionen verlaufen im Organismus unter Lösung und Bildung kovalenter Bindungen. Ionenbindungen und Wasserstoffbrückenbindungen können ohne Mitwirkung von Enzymen verändert werden. Bedenkt man, daß zur homolytischen oder heterolytischen Bindungsspaltung von kovalenten Bindungen eine hohe Aktivierungsenergie aufgebracht werden muß, so ist es erstaunlich, daß solche Reaktionen überhaupt unter den physiologischen Bedingungen (Körpertemperatur, wässriges Milieu) eintreten. Noch beeindruckender ist die Stereospezifität enzymkatalysierter Reaktionen - natürlich vorkommende Aminosäuren treten normalerweise ausschließlich in der L-Konfiguration auf.

Für den Chemiker besteht ein besonderer Anreiz, die am Enzym ablaufenden Reaktionen zu analysieren. Seine Aufgabe besteht unter anderem darin, Synthesen auszuführen, die mit hoher Ausbeute nur ein Stereoisomer erzeugen, also stereo- und regioselektiv verlaufen, dabei wenig Energie erfordern und von leicht zugänglichen Verbindungen ausgehen. Die Kenntnis der enzymatisch katalysierten Reaktionsabläufe versetzt ihn in die Lage, biomimetische[4)] (die Natur nachahmende) Reaktionen mit den bereits genannten Vorteilen bei der Synthese eines bestimmten Produktes anzuwenden.

Zum Verständnis enzymkatalysierter Reaktionen leistete die Röntgenstrukturanalyse einen wesentlichen Beitrag. Sie führte zu der Erkenntnis, daß Enzyme sogenannte Spalten oder Taschen im Proteinknäuel aufweisen, in die nach Art eines "Schloß - Schlüssel" Prinzips[5] unter Ausbildung vorwiegend hydrophober Wechselwirkungen[6] nur ein ganz bestimmtes Substrat eingelagert werden kann. Dieser Vorstellung zufolge wurde zunächst der Hohlraum im Enzym als völlig unbeweglich angesehen. Man weiß jedoch inzwischen, daß sich die Konformation eines Enzyms bei der Ausbildung seines Enzym-Substrat-Komplexes auch ändern kann (Koshland: "induced-fit" Effekt).[7] Innerhalb solcher Taschen befindet sich das sogenannte "aktive Zentrum", bestehend aus mehreren funktionellen Gruppen von Aminosäureseitenketten. Diese liegen bei der gestreckten Peptidkette nicht unbedingt in unmittelbarer Nachbarschaft, werden aber durch zahlreiche kovalente und nicht kovalente Wechselwirkungen[8] räumlich zusammengeführt (Schwyzer: "discontinuate-words-Anordnung")[9] (Schema 1). Durch die Art und Anordnung dieser funktionellen Gruppen im aktiven Zentrum ist festgelegt, welche Reaktion das gebundene Substrat eingeht. Dabei können Enzyme beispielsweise aus einem prochiralen Molekül stereoselektiv ein Enantiomer synthetisieren oder nur ein Enantiomer eines Racemates umsetzen.



Schema 1) "discontinuate-words" Anordnung von Aminosäureseitenketten A, B, C im aktiven Zentrum eines Enzyms.

In einigen Fällen kann das andere Enantiomer zwar noch an das Enzym gebunden werden, wirkt aber dann als Inhibitor, da es keine Reaktion eingeht.

Das am intensivsten untersuchte Enzym ist das α-Chymotrypsin, eine Protease, die Peptidketten hydrolytisch spaltet. Aufgrund seiner Substratspezifität erfolgt die Spaltung bevorzugt an einer Amidbindung einer aromatischen Aminosäure. Das aktive Zentrum des α-Chymotrypsins enthält die Aminosäuren Asp-102, His-57 und Ser-195, deren Seitenketten, die Carboxylgruppe der Asparaginsäure, die Imidazolgruppe des Histidins und die Hydroxygruppe des Serins, die sogenannte "katalytische Triade"[10] bilden, die Bestandteil aller Serin-Proteasen ist. Im Enzym-Substrat-Komplex greift die Hydroxygruppe des Ser-195 an der Carbonylgruppe der entsprechenden Amidbindung des Substrates unter Ausbildung einer tetraedrischen Zwischenstufe an. Dieses Zwischenprodukt stabilisiert sich durch Abspaltung eines Teils der ursprünglichen Peptidkette. Zurück bleibt ein Enzymester, der dann durch ein Molekül Wasser, also ein zweites Substrat, hydrolysiert wird.

Die Alkoholyse oder Hydrolyse einer Amidbindung verläuft im allgemeinen bei Raumtemperatur selbst in Gegenwart von Säuren oder Basen nur sehr langsam. Proteasen besitzen jedoch die Fähigkeit, unter diesen Bedingungen die Reaktion millionenfach zu beschleunigen. Als Erklärung dafür schlug Blow[11] eine neue Form allgemeiner Katalyse vor. Eine Elektronendichtekarte des Chymotrypsins[12] zeigte, daß alle Aminosäureseitenketten im aktiven Zentrum im Abstand von Wasserstoffbrückenbindungen angeordnet sind. Blow postulierte daher, daß die beschleunigende Wirkung der Proteasen darauf zurückzuführen sei, daß ein konzertierter Protonentransfer (Abb. 1) längs dieses "charge-relay"-Systems stattfindet.

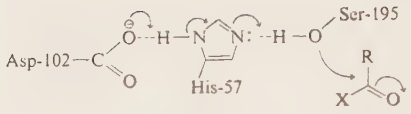


Abb. 1) aus [1] "charge-relay"-System, katalytische Wirkung des Chymotrypins

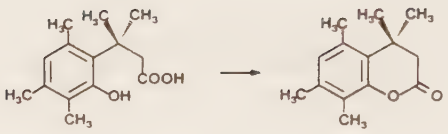
Dieser Mechanismus setzt voraus, daß das Carboxylation des Asp-102 basischer ist als das Imidazol des His-57, was im Widerspruch zu den entsprechenden pK_a-Werten[10] des Imidazoliumkations ($pK_a \backsimeq 7$) und der Carboxylgruppe der Asparaginsäure ($pK_a \backsimeq 4{,}5$) steht. ^{13}C-NMR-spektroskopische Untersuchungen[13] der Serin-Protease aus Myxobacter 495 hatten jedoch zuvor gezeigt, daß das Imidazoliumkation einen pK_a von 4.2 und das Asp-102 einen pK_a von 7 besitzt. Diese Anomalie wurde auf die von Blow[12] beschriebene hydrophobe Umgebung des Asp-102-Anions im Chymotrypsin A zurückgeführt. Nach neueren Untersuchungen[14] an verschiedenen Serin-Proteasen ist die Umgebung des Asp-102-Anions jedoch polar. Im gleichen Jahr erschien eine Publikation von Roberts,[15] in der mit Hilfe der ^{15}N-NMR-Spektroskopie gezeigt wurde, daß das Imidazoliumkation und die Asparaginsäure der α-Lytic-Protease die üblichen pK_a-Werte besitzen. Dieser im Widerspruch zur "charge-relay"-Theorie stehende Befund veranlaßte Zerner,[16] die pH-Abhängigkeit der α-Chymotrypsin katalysierten Hydrolyse von der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels zu untersuchen. Als Ergebnis ihrer Untersuchungen postulieren die Autoren eine elektrostatische- und Wasserstoffbrückenbindungs-Wechselwirkung zwischen dem Imidazoliumkation des His-57 und der Carboxylatgruppe des Asp-102. Die katalytische Wirkung der Proteasen kann daher nicht durch eine Basenkatalyse des Asp-102-Anions erklärt werden.

Nach welchem genauen Mechanismus die Reaktionen am Chymotrypsin ablaufen, bleibt letztlich ungeklärt. Entscheidend ist, daß die Eigenschaften der Enzyme in der Tertiärstruktur ihres Proteins begründet liegen. Sie ist die Ursache dafür, daß

a) nur bestimmte Substrate in sterisch eindeutiger Weise vom Enzym gebunden werden
b) nur ganz bestimmte Aminosäureseitenketten das aktive Zentrum bilden
c) im aktiven Zentrum eine exakte Orientierung der katalytisch wirksamen Gruppen untereinander und zum Reaktionszentrum des Substrates vorliegt.

Die Art der funktionellen Gruppen im aktiven Zentrum bestimmt, welche Katalyse möglich ist. In vielen Fällen muß eine multifunktionelle Katalyse angenommen werden. So ist beispielsweise für das Chymotrypsin eine saure (Asp-102), basische (His-57) und nucleophile (Ser-OH) Katalyse denkbar. Basische und saure Katalysen sind in entscheidendem Maße vom pH-Wert abhängig, so daß jedes Enzym sein eigenes pH-Optimum aufweist, bei dem es seine volle Aktivität entfalten kann.

Die Hauptursache für die Beschleunigung und Stereospezifität enzymkatalysierter Reaktionen ist in der exakten Orientierung der funktionellen Gruppen im aktiven Zentrum in bezug auf das eingelagerte Substrat zu suchen. Im Grunde stellen die Reaktionen des Enzym-Substrat-Komplexes intramolekulare beziehungsweise "intrakomplexe"[17] Reaktionen dar. Von intramolekularen Reaktionen[18] weiß man aber, daß sie gegenüber entsprechenden bimolekularen Reaktionen meist mit sehr viel größerer Geschwindigkeit ablaufen. So wurde beispielsweise für die Hydroxygruppe der δ-Hydroxycarbonsäure 1.



1

eine "effektive" oder "intramolekulare Molarität" von 10^{15} M bei der intramolekularen Veresterung bestimmt.[19] Diese Beschleunigung liegt bereits im Bereich der Geschwindigkeiten enzymkatalysierter Reaktionen. Verglichen mit den "intrakomplexen" Reaktionen am Enzym liegt hierbei jedoch keine Katalyse im eigentlichen Sinne vor. Intrakomplexe Reaktionen zeichnen sich demgemäß dadurch aus, daß die katalytisch wirksamen funktionellen Gruppen aus der Reaktion unverändert wieder hervorgehen.

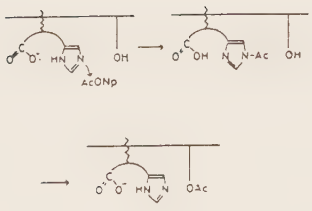
Wenn Enzymreaktionen intramolekular verlaufen, sind Rotations- und Translationsbewegungen, die für die Reaktionen zweier funktioneller Gruppen miteinander erforderlich sind, aufgrund der exakten Orientierung der Reaktanden am Enzym auf ein Minimum reduziert. Das bedeutet, daß die Aktivierungsenergie der Reaktionen kleiner und damit die Reaktionsgeschwindigkeit größer wird. Hinzu kommt, daß sich die katalytisch wirksamen funktionellen Gruppen in unmittelbarer Nachbarschaft zum Reaktionszentrum befinden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß eine multifunktionelle Katalyse den gleichzeitigen Zusammenstoß mehrerer Reaktionspartner erfordert, wird verständlich, warum die Reaktionen am Enzym, bei denen diese Gruppen räumlich fixiert sind, so viel schneller ablaufen.

Letztlich ist die Stereospezifität der Enzymreaktionen auf dasselbe Phänomen, die exakte Orientierung der Reaktionspartner im Enzym, zurückzuführen.

Mit diesem Wissen über Struktur und Wirkung von Enzymen war es möglich, enzymatische Prozesse an einfacheren, natürlich vorkommenden oder synthetisierten Molekülen nachzuahmen. Für solche Enzymmodelle eignen sich beispielsweise Mizellen,[20] die ähnlich wie die globulären wasserlöslichen Enzymproteine kugelförmige Aggregate darstellen, oder die natürlich vorkommenden α- und β-Cyclodextrine[21] sowie zahlreiche kronenetherähnliche Makrozyklen.[22] Sie weisen wie Enzyme einen hydrophoben Hohlraum auf, in den Substrate über nicht kovalente Wechselwirkungen schnell eingelagert werden können. Ist der Ligand chiral, wie im Fall der Cyclodextrine, so kann bevorzugt ein Enantiomer eines racemischen Gemisches gebunden werden.

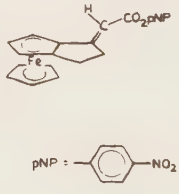
Beim Studium dieser Enzymmodelle besteht ein besonderes Interesse an solchen Prozessen, in denen eine Hydroxygruppe des Liganden mit der Acylfunktion eines entsprechenden Substrates reagiert. Diese Reaktion, die beim Chymotrypsin zur Ausbildung eines Acyl-Enzyms führt, wurde beispielsweise von Ihara[23] an Mizellen, Breslow[24] an β-Cyclodextrin und Cram[25] an einem synthetisierten Makrozyklus untersucht. In allen Fällen wurden als Substrate p-Nitrophenylester eingesetzt, deren Acylgruppe dem jeweiligen Hohlraum des Liganden angepaßt war.

Aus den kinetischen Untersuchungen an verschiedenen mizellären Systemen schloß Ihara,[23] daß im ersten Schritt als Katalysator zugesetztes N-Acylhistidin am Stickstoffatom des Imidazolringes acyliert wird. Im zweiten Schritt tritt dann eine Übertragung des Acylrestes auf die Hydroxygruppe des Mizellenbildners ein (Schema 2). Dieser Reaktionsmechanismus wurde bereits von anderen Autoren[26] bei der Umsetzung von α-Chymotrypsin mit unspezifischen Substraten vorgeschlagen.



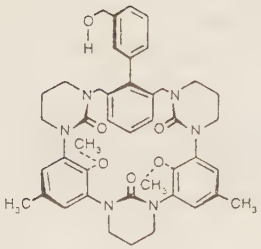
Schema 2)[aus 23)] katalytische Wirkung des Chymotrypsins

Breslow[24)] konnte am β-Cyclodextrin für den p-Nitrophenylester des chiralen (E)-3-(Carboxymethylen)-1,2-ferrocenocyclopentans 2 die bisher größte Beschleunigung ($5{,}9 \cdot 10^6$) der Acylierungsreaktion an solchen Systemen feststellen. Eines der beiden Enantiomeren reagierte zudem 62 mal schneller, so daß es sich um eine enantioselektive Reaktion handelt.



2

Cram berichtet von der Synthese des Makrozyklus 3, der bei der Umsetzung mit L-Alanyl-p-nitrophenyl-ester-perchlorat eine Beschleunigung von 10^{11} gegenüber der Hydrolyse des Substrates zeigt.

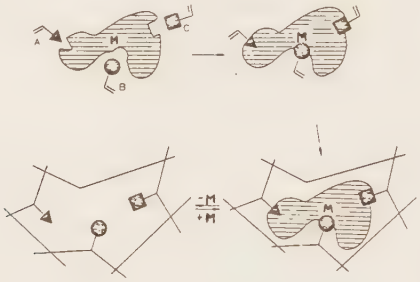


3

Die Reaktionsbeschleunigungen der zuletzt angeführten Enzymmodelle sind zwar nicht direkt vergleichbar (vgl. Diskussion über die Definition von Reaktionsbeschleunigungen),[27] zeigen aber in eindrucksvoller Weise die Leistungsfähigkeit solcher Systeme. Die angeführten Enzymmodelle weisen also bis zu einem gewissen Grad die Eigenschaften des Chymotrypsins auf. Die Hydrolyse des acylierten Substrates und Abspaltung des Produktes vom Liganden stellen jedoch noch ein großes Problem dar. Enzyme können diese Reaktionsschritte in viel stärkerem Maße beschleunigen als Cyclodextrine[28] oder gar kronenetherähnliche Makrozyklen.

Auf einem völlig anderen Konzept basieren die Untersuchungen von Wulff an "enzymanalogen Polymeren". Die Bezeichnung "enzymanalog" bezieht sich dabei zunächst nur darauf, daß das "aktive Zentrum" wie bei den Enzymen durch eine discontinuate-words-Anordnung der funktionellen Gruppen im Polymer zustande kommt. Diese Anordnung wird dadurch erreicht, daß man die funktionellen Gruppen des "aktiven Zentrums" (in Schema 3) als A, B und C bezeichnet) in Form von polymerisierbaren Verbindungen an ein geeignetes Matrizenmolekül (M) bindet. Das auf diese Weise erhaltene Monomer wird dann in

einem Inertlösungsmittel durch radikalische Polymerisation mit einem Vernetzer und Comonomer in ein makroporöses[29] Polymer eingebettet.



Schema 3) Aufbau enzymanaloger Polymere

Nach Abspalten der Matrize (M) resultiert ein relativ starres Polymergerüst mit Hohlräumen, in denen sich die funktionellen Gruppen (A, B, C) in einer durch die Matrize bedingten räumlich fixierten Anordnung befinden. Verwendet man als Matrize ein Enantiomer einer chiralen Verbindung, so kann man ihre hohlraumprägende Wirkung daran messen, wie gut das entsprechende Polymer das Racemat dieser Verbindung trennt.

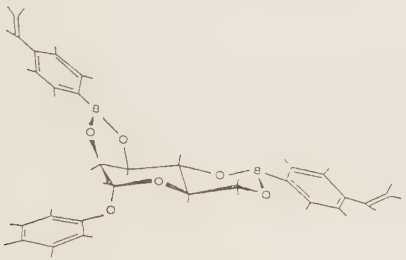
Auf einem ähnlichen Prinzip beruhen die Untersuchungen von Dickey,[30] der in Gegenwart von Methylorange Kieselsäure ausfällte und eine geringe bevorzugte Adsorption dieser Substanz am entstandenen Kieselgel feststellte. Diese Methode wurde später beim Aufbau von Kieselgelen[31] angewendet, die aus einem Racemat bevorzugt ein Enantiomer adsorbieren. Ihre Trennleistung war jedoch zu gering, um auf diese Weise reine optische Antipoden zu gewinnen. Im Unterschied zu diesen Kieselgelen wird die Matrize im enzymanalogen Polymer

chemisch adsorbiert, das heißt unter Ausbildung kovalenter Wechselwirkungen zwischen den "Haftgruppen" am Polymer und den funktionellen Gruppen der Matrize.

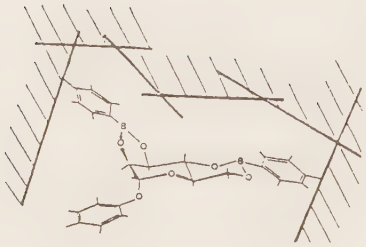
Bisher wurden in unserem Arbeitskreis folgende Matrizen eingesetzt: D-Mannosidderivate,[32,33] D-Mannit,[34,35] L-Propandiol,[35] L-Phenylglycin,[36] L-Phenylalanin,[36] D-Glycerinsäure und Derivate.[34, 37-42] Zur Bindung dieser Matrizen wurden kovalente Wechselwirkungen zwischen Diolen und verschiedenen Boronsäuren,[32-35) 37-45] Aldehyden und primären Aminen[36,46,47] sowie Carbonsäuren und Aminen[34, 37, 39-41] ausgenützt.

Das Konzept wurde inzwischen von mehreren anderen Arbeitskreisen[48-51] angewendet. So führte beispielsweise Shea[52] zwei polymerisierbare Benzylalkohole, die an eine chirale Dicarbonsäure gebunden waren, stereochemisch definiert in ein hochvernetztes Polymer ein. Nach Abspalten der Matrize konnte er mit Hilfe dieses Polymers aus einer entsprechenden prochiralen Dicarbonsäure eine chirale Verbindung mit einer optischen Ausbeute von 0,05 % synthetisieren.

Als Beispiel für die zahlreichen Untersuchungen von Wulff sei ein Polymer[53] angeführt, das eine hohe Enantioselektivität für das als Matrize verwendete α-D-Phenylmannopyranosid zeigt. Dieses Polymer wurde durch radikalische Copolymerisation des Monomers 4 mit Ethylendimethacrylat in Gegenwart von Benzol und Acetonitril als Inertlösungsmittel hergestellt (Schema 4).



4



Schema 4) Aufbau eines enzymanalogen Polymers mit α-D-Phenylmannosid als Matrize ausgehend von Monomer 4

Nach Abspalten des α-D-Phenylmannosids mit einem Methanol/Wasser-Gemisch wurde das Polymer im Batch-Verfahren mit dem Racemat dieser Matrize äquilibriert, wobei ein Trennfaktor $\alpha = K_D/K_L$ ($K_{D,L}$ = Verteilungskoeffizient der D,L-Form zwischen Polymer und Lösung) von 3,66 ermittelt wurde. Im Vergleich dazu wurden mit ähnlichen Monomeren bei früheren Untersuchungen[32, 43] Werte von 1,15 - 1,63 erreicht. Dieser verbesserte Trennfaktor ist das Resultat einer Untersuchungsreihe, in der die Polymerisationsparameter systematisch variiert wurden. Dabei wurde festgestellt, daß man durch einen großen Anteil eines flexiblen Vernetzers im Monomergemisch einerseits starre Hohlräume erzielt, die Voraussetzung für eine optimale Anordnung der funktionellen Gruppen im "aktiven Zentrum" sind, andererseits erhält man dadurch aber auch eine ausreichende Mobilität des sie umgebenden Polymergerüstes, die für die Zugänglichkeit dieser Hohlräume erforderlich ist (zur Problematik siehe auch [54]).

Ein hoher Trennfaktor, das heißt eine große Substratspezifität, ist eine wesentliche Vorraussetzung für die Anwendung enzymanaloger Polymere zum Beispiel in der "chemoselektiven

Affinitätschromatographie".[45] Der Begriff "Affinitätschromatographie"[55] wurde 1968 von Anfinsen[56] zur Beschreibung einer Chromatographie eingeführt, deren Trennprinzip auf biospezifischen Wechselwirkungen beruht. Das Säulenmaterial besteht hierbei aus einem Polymer, an das ein Biomolekül (beispielsweise ein Hormon) kovalent gebunden ist. Da ein Hormon nur mit seinem entsprechenden Rezeptor eine starke bindende Wechselwirkung eingeht, kann man auf diese Weise aus einem Substanzgemisch selektiv den Rezeptor abtrennen. Die Wechselwirkungen der Biomoleküle untereinander (zum Beispiel Enzym-Inhibitor, Antikörper-Antigen, Nucleinsäure-Nucleotide) sind dabei in der Regel nicht kovalenter Art.

Als Beispiel[54] für eine kovalente Bioaffinitätschromatographie sei die Isolierung von Serin-Proteasen an CH-Sepharose-gebundener p-Aminomethylphenylboronsäure angeführt. Boronsäurederivate sind als Inhibitoren für Serin-Proteasen eingehend untersucht worden.[57] Aus Röntgenstrukturuntersuchungen[58] solcher Enzym-Inhibitor-Komplexe geht hervor, daß die Bindung der Enzyme über eine kovalente Wechselwirkung ihrer Ser-OH-Gruppe mit der Boronsäuregruppe erfolgt. Es lag daher nahe, diese biospezifische Inhibitor-Enzym-Wechselwirkung zur Reinigung von Serin-Proteasen mit Hilfe der Affinitätschromatographie auszunutzen. Die Annahme einer kovalenten Wechselwirkung zwischen der polymergebundenen Boronsäure und dem Enzym wird gestützt durch die Beobachtung, daß die Retentionszeiten bei Glycerinzugabe größer, bei Pentaerythritzugabe kleiner werden. Für das Pentaerythrit nimmt man unter den Elutionsbedingungen (pH = 7,5, wässriges Milieu, Phosphatpuffer) die Ausbildung eines bicyclischen Komplexes an[59] durch Umsetzung von drei der insgesamt vier Hydroxygruppen mit dem tetravalenten Boratom, wodurch eine Wechselwirkung der Enzym Ser-OH-Gruppe mit dem Sorbens ausgeschlossen ist. Glycerin hingegen kann aus sterischen Grün-

den nur über zwei Hydroxygruppen gebunden werden, so daß für die Bindung der Ser-OH-Gruppe eine Hydroxygruppe am sp^3-hybridisierten Boratom zur Verfügung steht.

Boronsäuren sind prinzipiell zur reversiblen kovalenten Bindung von Diolen oder Polyolen geeignet, so daß sie, an unterschiedliche Trägermaterialien (Polymere) gebunden,[60] auch zur chromatographischen Trennung von Glycolipiden,[61] Nucleosiden, Nucleotiden,[62, 63] Nucleinsäuren,[64] Kohlenhydraten[62, 63] und L-Dopa[65] erfolgreich eingesetzt wurden. Die Trennungen beruhen in diesen Fällen jedoch nicht auf einer biospezifischen Affinität des Boronsäureliganden zu den genannten Biomolekülen, sondern auf der Tatsache, daß diese Substanzen Hydroxygruppen aufweisen und daher über die Boronsäuregruppen am Polymer kovalent gebunden werden. Andere Komponenten, die keine kovalente Wechselwirkung mit dem Säulenmaterial eingehen können, werden nur geringfügig verzögert.

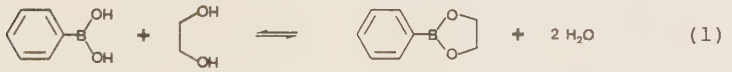
Chemoselektive Affinitätschromatographie bedeutet somit, daß eine Substanz, die zum Beispiel eine kovalente Wechselwirkung mit dem jeweiligen Adsorbens eingehen kann, selektiv chemisorbiert wird. Eine breite Anwendung dieser Methode setzt voraus, daß sich für jede beliebige funktionelle Gruppe ein entsprechendes Polymer synthetisieren läßt.

Funktionalisierte Polymere[66, 67] wurden bereits von mehreren Arbeitskreisen dargestellt und als Schutzgruppen[68] oder polymere Reagenzien[69] sowie zur diskontinuierlichen Abtrennung[70, 71] einer bestimmten Verbindung aus einem Substanzgemisch eingesetzt. Beispielsweise konnten Dialdehyde durch Acetalisierung einer Aldehydfunktion an einem polymergebundenen Diol selektiv an der zweiten Carbonylgruppe umgesetzt werden.[72] Das entstandene Produkt wurde durch Spaltung der Acetalgruppe vom Polymer freigesetzt.

Als Beispiel für polymere Reagenzien sei das polymere Triphenylphosphin[73] angeführt, das zur Wittig-Reaktion eingesetzt werden kann. Durch Umsetzung des dabei entstehenden Phosphinoxids mit Trichlorsilan kann das Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Die Bindung von Aldehyden an polymere Semicarbazide[71] oder von Michael-Komponenten an polymere Nucleophile[70] wurden zur Isolierung solcher Verbindungen aus Substanzgemischen erfolgreich eingesetzt. Die Wiedergewinnung der polymergebundenen Verbindungen - nach Auswaschen aller nicht kovalent gebundener Substanzen - erforderte jedoch in beiden Fällen eine weitere chemische Umsetzung.

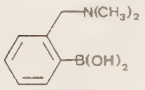
Funktionalisierte Polymere wurden zwar auch zur chromatographischen Trennung verwendet, z.B. zur Racemattrennung von Aminosäuren an chiralen polymeren Kronenethern,[74] Aminosäuren[75] oder Aminen.[76] Die Trennungen beruhten jedoch auf nicht kovalenten Wechselwirkungen zwischen Substanz und Trennmaterial. Chromatographische Trennungen auf der Basis kovalenter Wechselwirkungen blieben bis heute auf die bereits erwähnten Phenylboronsäuren beschränkt.

Phenylboronsäuren eignen sich besonders gut für den Einsatz in der chemoselektiven Affinitätschromatographie, da sie in wässrigem Milieu schnell und reversibel[77] mit Diolen reagieren. Die Lage des Gleichgewichtes (1) dieser Reaktion, die durch die Wahl des pH-Wertes beeinflußbar ist, und die Geschwindigkeit, mit der sich dieses Gleichgewicht einstellt, sind von entscheidender Bedeutung für die Trennleistung.



(1)

Nachteile der Reaktion in wässrigem Milieu sind jedoch die Wasserunlöslichkeit und/oder pH-Empfindlichkeit der meisten organischen Verbindungen, so daß in unserem Arbeitskreis die Möglichkeit einer chemoselektiven Affinitätschromatographie an Phenylboronsäuren in organischen Lösungsmitteln untersucht wurde.[33, 44] Dabei zeigte sich, daß die Veresterungsreaktion für eine schnelle Chromatographie (HPLC) zu langsam ist. Durch die Einführung einer Amino-Gruppe in unmittelbarer Nachbarschaft zum Reaktionszentrum der Phenylboronsäure konnte jedoch eine Beschleunigung erzielt werden,[78] so daß dieses polymergebundene Derivat 5 bei der Affinitätschromatographie[79] verbesserte Eigenschaften aufwies wie beispielsweise höhere Bodenzahlen und geringeres Peaktailing. Das Polymer zeigte eine hohe Affinität für Diole und Kohlenhydrate, wogegen Amine, Monoalkohole und die stellungsisomeren Dihydroxybenzole nur schwach retardiert wurden. Darüber hinaus konnte durch Templatpolymerisation ein Polymer synthetisiert werden, das sich nach Abspalten der optisch aktiven Matrize (p-Nitrophenyl-α-D-mannopyranosid) durch eine wesentlich größere Affinität für diesen ursprünglich gebundenen optischen Antipoden auszeichnete. Damit kann dieses polymergebundene Phenylboronsäurederivat 5 nicht nur zur Chromatographie von Di- oder Polyolen verwendet werden, sondern auch zur Racemattrennung einer chiralen Verbindung unter der Voraussetzung, daß ein Enantiomer der betreffenden Substanz als Matrize zum Aufbau eines enzymanalogen Polymers zugänglich ist.



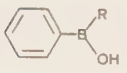
5

In der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese eines Adsorbens zur chemoselektiven Affinitätschromatographie von Monohydroxyverbindungen angestrebt. Die polymergebundene funktionelle Gruppe sollte zu diesem Zweck die Eigenschaft besitzen, eine schnelle und reversible kovalente Wechselwirkung mit einer einzigen Hydroxygruppe eines mehrwertigen Alkohols (oder einer entsprechenden polyfunktionellen Verbindung) einzugehen. Bei der Templatpolymerisation eines über zwei Haftgruppen gebundenen optisch aktiven Diols wurde im Vergleich zu den entsprechenden polymeren Phenylboronaten eine stärkere Hohlraumprägung erwartet, und damit eine effizientere chromatographische Racemattrennung.

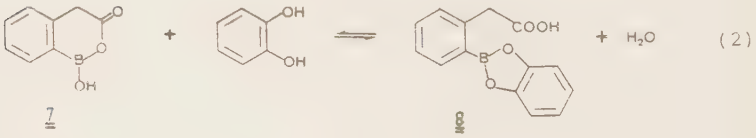
II Theoretischer Teil

II.1 Wahl einer geeigneten Haftgruppe für Monoalkohole

Wie in der Einleitung bereits erwähnt wurde, sollte in der vorliegenden Arbeit eine Verbindung mit funktioneller Gruppe zur kovalenten Wechselwirkung mit Monohydroxyverbindungen ermittelt werden. Aufgrund zahlreicher Untersuchungen in unserem Arbeitskreis war bekannt, daß Phenylboronsäuren in organischen Lösungsmitteln hinreichend schnell und reversibel mit Diolen reagieren[44] und daher zur chemoselektiven Affinitätschromatographie dieser Substanzklasse erfolgreich eingesetzt werden konnten.[33, 79] Es lag deshalb nahe, zur Bindung von Monoalkoholen eine entsprechende Monohydroxyborverbindung in Betracht zu ziehen. Dabei stellte eine Arylsubstituierte Borinsäure 6 prinzipiell eine günstige Ausgangsverbindung dar, da sie die Möglichkeit bietet, zusätzliche funktionelle Gruppen an einer dem jeweiligen Zweck entsprechenden Stelle des Aromaten einzuführen. Ein Nachteil dieser Verbindungsklasse ist jedoch die freie Drehbarkeit um die Ar-B-Bindung, da diese der optimalen Prägung eines Hohlraumes bei der Templatpolymerisation entgegenstünde. Unter diesem Gesichtspunkt schien daher das von Catlin und Snyder[80] synthetisierte cyclische Anhydrid 7 der o-Boronophenylessigsäure eine geeignete Verbindung zu sein.



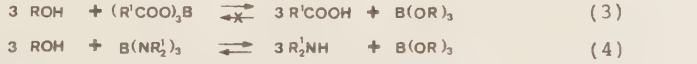
6



7 8 (2)

Wie die Autoren jedoch bei der Umsetzung (2) mit Brenzcatechin feststellten, reagiert die Verbindung 7 unter Ringöffnung zu dem cyclischen Ester 8, also mit beiden Hydroxygruppen des Substrats. Aus diesem Grunde war Verbindung 7 offensichtlich für unsere Zwecke ungeeignet.

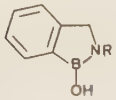
Aufgrund der Tatsache, daß die Reaktion von Alkoholen mit Acylboranen(3) irreversibel verläuft,[81a] während die Umsetzung von Alkoholen mit Aminoboranen(4) reversibel ist,[81b, 82] wurde für die Boraazaindane 9 eine geringere Ringöffnungstendenz erwartet.



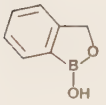
$$3\ ROH + (R^1COO)_3B \rightleftharpoons 3\ R^1COOH + B(OR)_3 \qquad (3)$$

$$3\ ROH + B(NR^1_2)_3 \rightleftharpoons 3\ R^1_2NH + B(OR)_3 \qquad (4)$$

Zur Überprüfung dieser Annahme war die Synthese eines entsprechenden Vertreters dieser Substanzklasse erforderlich, da das Reaktionsverhalten dieser Verbindungen gegenüber Monoalkoholen oder Diolen bislang nicht untersucht worden war. Um einen direkten Vergleich mit entsprechenden Untersuchungen am 1,3-Dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborol (Boronophthalid) 10 zu ermöglichen (vgl. die weiteren Ausführungen dieses Kapitels), sollten zusätzliche Einflüsse des Restes R im Boraazaindan 9, wie beispielsweise sterische Hinderung des Angriffs einer Hydroxygruppe am Boratom, bei der Umsetzung mit Alkoholen vermieden werden. Unter diesem Gesichtspunkt wurde das 2,3-Dihydro-1-hydroxy-2-methyl-2,1-benzazaborol 11 als geeignete Modellverbindung ausgewählt.

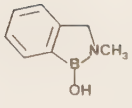


9

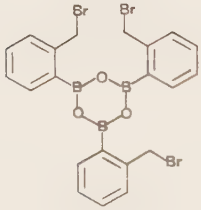


10

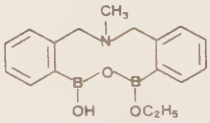
Bei dem Versuch, Verbindung 11 aus o-Brommethylphenylboroxin 12 und Monomethylamin zu synthetisieren, erhielten Hawkins und Blackham[83] ein völlig unerwartetes Produkt 13, dem sie aufgrund der elementaranalytischen und infrarotspektroskopischen Daten die gezeigte Struktur zuwiesen.



11



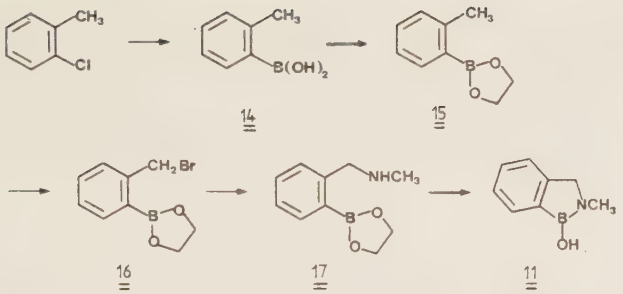
12



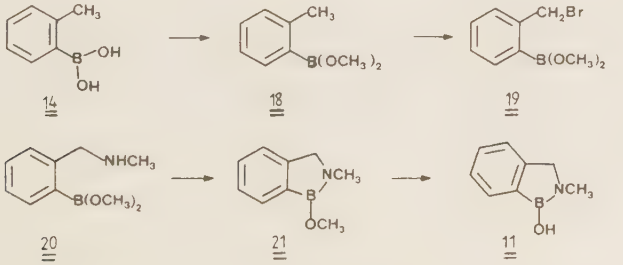
13

Die Bildung dieses Produktes führten sie auf die unmittelbare Nachbarschaft einer Brommethylgruppe in der Ausgangsverbindung zurück.

Zur Vermeidung der Mehrfachsubstitution des primären Amins (Monomethylamin) wurde daher in der vorliegenden Arbeit vom 2-(2-Brommethylphenyl)-1,3,2-dioxaborolan 16[78] ausgegangen, welches aus o-Chlortoluol durch Grignard-Reaktion mit Borsäure-tri-n-butylester[84] zur o-Tolylboronsäure 14,[85] Veresterung mit Ethylenglykol zum 2-(2-Tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 15[78] und anschließende NBS-Bromierung zugänglich war.

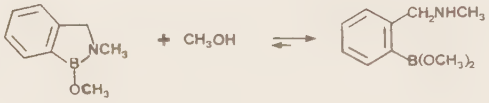


Die Umsetzung von 16 mit Methylamin zum 2-(2-Monomethylaminomethylphenyl)-1,3,2-dioxaborolan 17[78] und anschließende Hydrolyse ergaben ein Reaktionsgemisch, in dem ^{1}H-NMR-spektroskopisch das gewünschte Produkt 11 nachgewiesen werden konnte. Da die vollständige Abtrennung des gleichzeitig anfallenden Ethylenglykols nicht möglich war, ging man in einem alternativen Syntheseversuch von dem entsprechenden o-Tolylboronsäuredimethylester 18[86] aus. Dieser wurde völlig analog zur vorangegangenen Synthese mit N-Bromsuccinimid zum o-Brommethylphenylboronsäuredimethylester 19 und durch darauffolgende Reaktion mit Monomethylamin zum Monomethylaminomethylphenylboronsäuredimethylester 20 umgesetzt. Bei der Destillation dieses Esters im Vakuum bildete sich schließlich unter Abspaltung eines Moleküls Methanol und Ringschluß das 2,3-Dihydro-1-methoxy-2-methyl-2,1-benzazaborol 21.



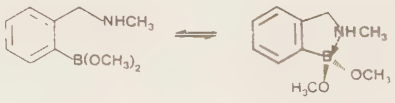
Zur ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchung des Reaktionsverhaltens von Boraazaindanen gegenüber Monoalkoholen und Diolen wurde Verbindung 21 durch Hydrolyse in das 2,3-Dihydro-1-hydroxy-2-methyl-2,1-benzazaborol 11 überführt. Da diese Verbindung jedoch ein ungünstiges Löslichkeitsverhalten zeigte, wurde stattdessen der entsprechende Methylester 21 eingesetzt.

Bei der Umsetzung (5) dieses Esters mit einem Äquivalent Methanol (c= 0,4 mol/l, $CDCl_3$) im NMR-Rohr zeigte sich, daß das Gleichgewicht der Reaktion (5) fast vollständig auf der Seite des Dimethylesters 20 lag.



21 20 (5)

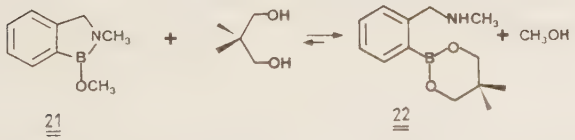
Trotz ungünstigerer Reaktionsentropie (zwei Moleküle vereinigen sich zu einem einzigen) überwog bei Raumtemperatur offensichtlich der Enthalpiefaktor, da eine B-N-Bindung durch eine stärkere B-O-Bindung[87] ersetzt wurde. Zudem wiesen temperaturabhängige ^{1}H-NMR-Spektren darauf hin, daß sich der Dimethylester 20 zusätzlich durch Ausbildung einer intramolekularen B-N-Bindung stabilisiert, die in Lösung schnell geöffnet und wieder geschlossen wird (6).



20 a 20 b (6)

Solche B-N-Bindungen wurden in unserem Arbeitskreis[88] bereits an ähnlichen 2-(Aminomethyl)-phenylboronaten intensiv untersucht. Im vorliegenden Fall wurden die Koaleszenzen einander entsprechender Signale für die beiden Spezies 20 a und b im ^{1}H-NMR bestimmt ($\Delta\nu$ CH_2N : 42 Hz, T_C : -35 °C; $\Delta\nu$ CH_3N : (-) T_C : (-); $\Delta\nu$ OCH_3 : 7,5 Hz, T_c: - 45 °C) und daraus mit Hilfe der Eyring-Gleichung ein $\Delta G^{\ddagger}$ - Wert von 49 ± 0,5 kJ/mol zur Spaltung der B-N-Bindung berechnet.

Setzt man analog Verbindung 21 mit einem Diol um, so ist der unterschiedliche Entropiebeitrag weitgehend zu vernachlässigen, und man erwartet aufgrund der Enthalpie eine Gleichgewichtslage (7) zu Gunsten des dabei entstehenden cyclischen Boronsäureesters. Entsprechend konnte beim Umsatz stöchiometrischer Mengen von 21 mit 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol nur die Anwesenheit von freiem Methanol und cyclischem Ester 22 nachgewiesen werden.

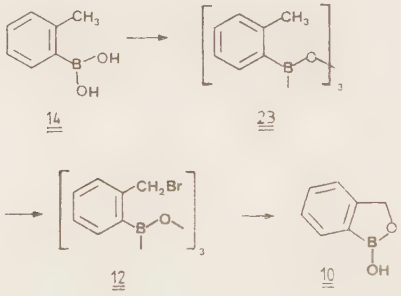


21 22 (7)

Es sollte noch erwähnt werden, daß die Synthese des Dimethylesters 20 zwar möglich ist, die Substanz jedoch beim Trocknen unter Ringschluß und Abspaltung eines Moleküls Methanol teilweise wieder in 21 überführt wird. Zusammenfassend kann man sagen, daß das Boraazaindan 11 vom Reaktionsverhalten her eher einer substituierten Phenylboronsäure entspricht und damit für den Einsatz als Haftgruppe für Monoalkohole ungeeignet ist.

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse und der Tatsache, daß B-O-Bindungen stabiler sind als B-N-Bindungen, wurde angenommen, daß das bereits erwähnte Boronophthalid 10 den Anforderungen an eine Verbindung zur kovalenten Wechselwirkung mit Monoalkoholen besser entspricht.

Die Synthese des Boronophthalids 10 erfolgte nach einer Vorschrift von Snyder[89] ausgehend von o-Tolylboronsäure 14 durch Dehydratisierung zum o-Tolylboroxin 23, NBS-Bromierung und anschließende Hydrolyse[90] des intermediär entstandenen o-Brommethylphenylboroxins 12.

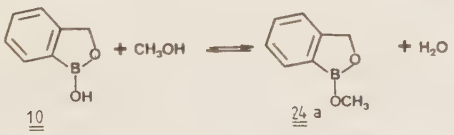


14 23 12 10

Entsprechend den Untersuchungen von Snyder et al. zeigte die Verbindung eine bemerkenswerte Stabilität unter Bedingungen, die bei Phenylboronsäuren bereits zur Deboronierung[91] führten. Bei Behandlung mit 10 proz. Chlorwasserstoffsäure in der Siedehitze gewannen die Autoren das Boronophthalid 10 nach 3 Stunden quantitativ, nach 14 Stunden zu 50 % zurück. Ebenso konnten sie nachweisen, daß die Verbindung durch 3-stündiges Erhitzen in 15 proz. Kaliumhydroxidlösung nicht angegriffen wurde. Unter diesen Voraussetzungen schien es berechtigt, das Boronophthalid hinsichtlich seines Einsatzes als Haftgruppe in enzymanalogen Polymeren eingehender zu untersuchen.

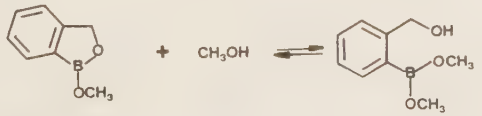
II.2 Untersuchung des Reaktionsverhaltens von Boronophthaliden gegenüber Monoalkoholen

Nachdem beim Boraazaindanester 21 durch Umsetzung mit Monoalkoholen und Diolen eine Ringöffnungsreaktion festgestellt worden war, sollte nun das Boronophthalid 10 hinsichtlich seines Reaktionsverhaltens gegenüber Monoalkoholen untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde der Boronophthalidmethylester 24 a synthetisiert (8), um einen direkten Vergleich mit dem entsprechenden Boraazaindanester 21 zu ermöglichen.



10 24 a (8)

Bei den ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Umsetzung dieses Esters 24 a mit Methanol konnte selbst bei einem dreifach molaren Überschuß an Methanol kein zusätzliches Signal beobachtet werden, das auf die Bildung eines ringgeöffneten Produktes 25 nach Gleichung (9) hingewiesen hätte.

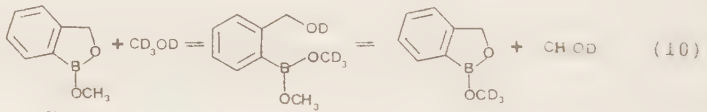


24 a 25 (9)

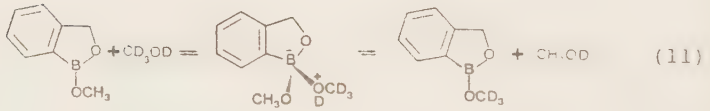
Wie aus (9) ersichtlich wird, vereinigen sich bei dieser Reaktion zwei Moleküle (24 a und Methanol) zu einem einzigen Molekül 25. Dabei gehen die Translationsfreiheitsgrade des Methanols vollständig verloren, was durch die gesteigerte Beweglichkeit der neu entstehenden Hydroxymethylgruppe in 25 entropisch nicht kompensiert werden kann. Da im Verlauf

der Reaktion jeweils eine B-O-und eine OH-Bindung gebrochen und wieder neu gebildet werden, ist die Reaktionsenthalpie nahezu gleich null. Daraus ergibt sich ein positiver Wert für die freie Reaktionsenthalpie, so daß die Bildung des ringgeöffneten Produktes 25 aus thermodynamischer Sicht kaum zu erwarten ist.

Zum besseren Verständnis des Reaktionsverhaltens von 24 a bei der Umsetzung mit Methanol wurden äquimolare Mengen Boronophthalidester 24 a und Tetradeuteromethanol ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei wies das unmittelbar nach dem Zusammengeben der Komponenten gemessene Spektrum neben dem Signal für die Methylprotonen des Esters ein Signal auf, dessen chemische Verschiebung der Methylgruppe eines Methanolmoleküls entsprach. Demnach hatte sich das Tetradeuteromethanol mit dem Ester unter Substitution eines Monodeuteromethanols umgesetzt. Die Entstehung des Monodeuteromethanols ließe sich unter der Annahme einer Ringöffnungsreaktion damit



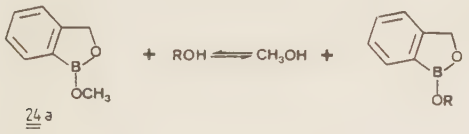
24 a



24 a

erklären, daß bei der Rückreaktion die Abspaltung eines Moleküls Tetradeuteromethanol (CD_3OD) genauso wahrscheinlich ist wie die eines Moleküls Monodeuteromethanol (CH_3OD) (10). Es wäre aber auch denkbar, daß der Angriff des CD_3OD an 24 a unmittelbar zur Substitution eines Moleküls CH_3OD führt (11).

Bei den Umsetzungen des Boronophthalidmethylesters 24 a mit anderen Monoalkoholen konnte wie beim Tetradeuteromethanol unmittelbar nach Zusammengeben der Komponenten im ^{1}H-NMR die Bildung der entsprechenden Ester dieser Alkohole sowie des dabei freiwerdenden Methanols nachgewiesen werden.



24 a (12)

Das Gleichgewicht dieser Umesterungsreaktionen (12) lag dabei erwartungsgemäß im Falle der sterisch anspruchsvolleren Alkohole wie Isopropanol und tertiär-Butanol bevorzugt auf der Seite des Methylesters 24 a (Tabelle 1).

ROH	Prozent 24 a
CH_3CH_2OH	50
$(CH_3)_3CCH_2OH$	50
$PhCH_2OH$	50
$(CH_3)_2CHOH$	70
$(CH_3)_3$ COH	80

Tabelle 1) Anteil 24 a im Gleichgewicht der Umesterungsreaktion mit Monoalkoholen ROH (c = 0,4 mol/l, $CDCl_3$, Molverhältnis 1 : 1)

Zur Ermittlung der Geschwindigkeit dieser Umesterungsreaktionen mit Hilfe der DNMR-Methode wurden ^{1}H-NMR-Spektren eines 1 : 1 Gemisches (c = 0,4 mol/l) des Boronophthalidmethylesters 24 a mit Methanol in polaren Lösungsmitteln wie Aceton oder Dimethylsulfoxid in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen. Dabei wurden im gesamten Temperaturbereich - oberhalb des Schmelzpunktes bis unterhalb des Siedepunktes der Lösungsmittel - getrennte Signale für die Methylprotonen des Boronophthalidmethylesters 24 a und Methanols registriert. Das bedeutet, daß die Umesterungsreaktion (12) im Sinn der NMR-Zeitskala langsam ist.

Beim Übergang auf weniger polare Lösungsmittel wie Chloroform und Toluol wurde hingegen ein bisher ungeklärtes Phänomen beobachtet. Wie Abb. 2) zeigt, trat in beiden Fällen eine deutliche Linienverbreiterung der Signale für die Methylprotonen des Methylesters und Methanols auf, die jedoch mit zunehmender Temperatur wieder abnahm. Bei Abkühlung der Probe wies das Spektrum zunächst nur noch ein 'austauschgemitteltes' Signal auf, das dann bei weiterer Temperaturerniedrigung wieder aufgespalten ($CDCl_3$) oder verbreitert (Toluol-d_8) war. Für das Signal der Methylenprotonen im Oxaborolring des Esters wurde keine Veränderung festgestellt.

Um ein zufälliges Zusammenfallen der Signale für die Methylprotonen auszuschließen, wurden die reinen Komponenten (24 a und Methanol) unter denselben Bedingungen einzeln vermessen. Die Änderung der chemischen Verschiebung der Methylprotonen des Esters und Methanols mit der Temperatur war allerdings so geringfügig (Tabelle 2), daß sie nicht als Ursache für das beobachtete Phänomen angesehen werden kann.

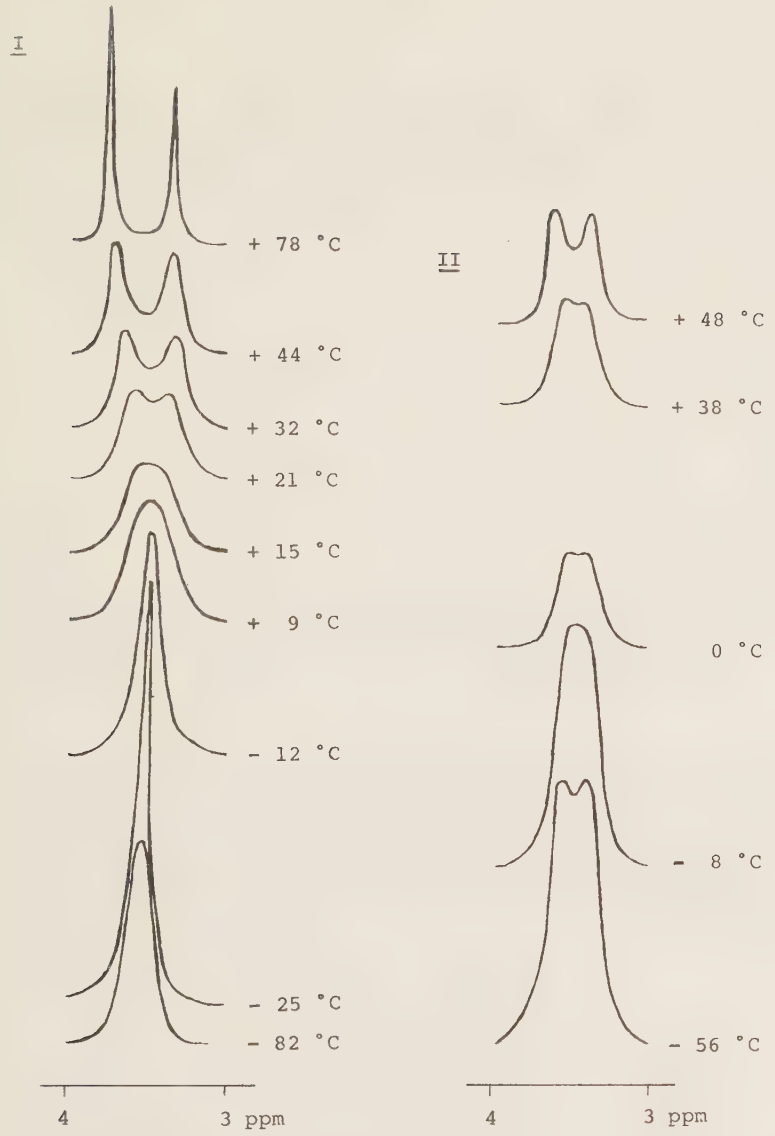


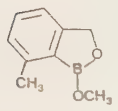
Abb. 2) Ausschnitt aus temperaturabhängigen Protonenresonanzspektren eines Boronophthalidmethylester/Methanol-Gemisches (c = 0,4 mol/l, äquimolare Mengen, I : in Toluol-d_8; II : in $CDCl_3$)

	- 80° C		- 60° C		+ 34°C	
	$\delta BOCH_3$	$\delta HOCH_3$	$\delta BOCH_3$	$\delta HOCH_3$	$\delta BOCH_3$	$\delta HOCH_3$
$CDCl_3$	-	-	3.9	3.47	3.88	3.45
Toluol-d_8	3.67	3.23	-	-	3.72	3.13

	+ 80° C		+ 60° C	
	$\delta BOCH_3$	$\delta HOCH_3$	$\delta BOCH_3$	$\delta HOCH_3$
$CDCl_3$	-	-	3.86	3.49
Toluol-d_8	3.72	3.10	-	-

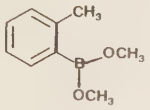
Tabelle 2) ^{1}H-NMR-spektroskopisch ermittelte Temperaturabhängigkeit der Methylprotonensignale von $\underline{\underline{24}}$ a und Methanol.

Wurde im Ester/Methanol-System in ($CDCl_3$) die Konzentration einer oder beider Komponenten erhöht, trat das austauschgemittelte Signal für die Methylprotonen bereits bei höherer Temperatur auf. Bei Ersatz des Methanols durch monodeuteriertes Methanol[92] wurden hingegen im gesamten Temperaturbereich (- 60 bis + 60° C) wie auch in polaren Lösungsmitteln zwei getrennte Signale beobachtet. Getrennte Signale wurden auch im ^{1}H-NMR-Spektrum eines 1 : 1 Gemisches (c = 0,4 mol/l) des 6-Methylboronophthalidmethylesters $\underline{\underline{26}}$ a (Synthese vgl. spätere Ausführungen dieses Kapitels) und Methanols in Chloroform registriert.

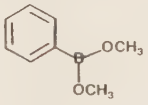


$\underline{\underline{26}}$ a

Eine gewisse Parallele konnte bei den ebenfalls untersuchten Phenylboronsäure- und o-Tolylboronsäuredimethylester 18/Methanol-Systemen (c = 0,4 mol/l, $CDCl_3$, äquimolare Mengen) aufgezeigt werden. Danach wurde im Falle des Phenylboronsäuredimethylesters 27 bei der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchung



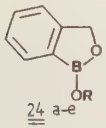
18



27

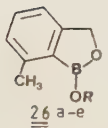
der Umsetzung mit Methanol eine Signalaufspaltung der Methylprotonen des Esters und des Alkohols mit zunehmender Temperatur beobachtet. Im Falle des o-Tolylboronsäuredimethylesters 18[86] lagen jedoch - ähnlich wie beim Übergang vom Boronophthalidmethylester zum 6-Methylboronophthalidmethylester 26 a - in den unter identischen Bedingungen aufgenommenen Spektren im gesamten Temperaturbereich getrennte Signale vor.

Bei den analogen Untersuchungen der Boronophthalidester 24 b - e und 6-Methylboronophthalidester 26 b - e trat das für den Boronophtalidmethylester beobachtete Phänomen nicht auf. Die Umesterungsreaktion dieser Ester mit ihren Alkoholen waren so langsam, daß in allen Fällen getrennte Signale registriert wurden.



24 a-e

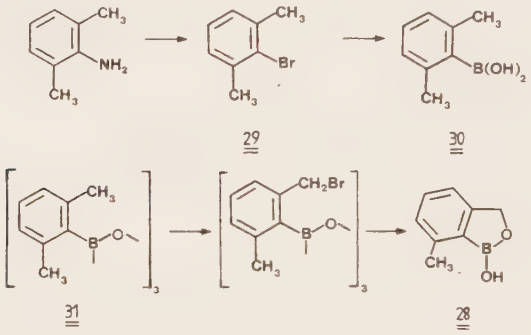
24 b	R =	C_2H_5
24 c		$CH(CH_3)_2$
24 d		$CH_2C(CH_3)_3$
24 e		CH_2Ph



26 a-e

26 b	R =	C_2H_5
26 c		$CH(CH_3)_2$
26 d		$C(CH_3)_3$
26 e		CH_2Ph

Die Darstellung der 6-Methylboronophthalidester 26 a - e erfolgte durch Veresterung des 6-Methylboronophthalids 28,[93] das in einer mehrstufigen Synthese zugänglich war.



Durch Sandmeyer-Reaktion wurde aus 2,6-Dimethylanilin das 2-Brom-m-xylol 29 dargestellt, das nach Grignard-Reaktion mit Borsäuretri-n-butylester und anschließender Hydrolyse die 2,6-Dimethylphenylboronsäure 30 ergab. Diese wurde im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet und das dabei entstandene 2,6-Dimethylphenylboroxin 31 mit N-Bromsuccinimid umgesetzt. Eine Wasserdampfdestillation des dabei erhaltenen Reaktionsgemisches ergab das 6-Methylboronophthalid 28 in einer Ausbeute (34-56 Prozent), die erheblich über der Literaturausbeute (7.4 Prozent)[93] lag.

Um nun die einzelnen Ester/Alkohol-Systeme bezüglich ihrer Reaktionsgeschwindigkeit untereinander vergleichen zu können, wurde nach einem Katalysator gesucht, der die Umesterungsreaktionen in dem Maße beschleunigt, daß ihre Reaktionszeit in den Bereich der NMR-Zeitskala fällt.

Wie aus Untersuchungen in unserem Arbeitskreis bekannt war, verlaufen Umesterungsreaktionen von cyclischen Phenylboronaten mit ihren entsprechenden Diolen in Gegenwart von

Piperidin wesentlich schneller.[44] Es lag daher nahe, den Einfluß dieser Base auf die beschriebenen Umesterungsreaktionen von Boronophthalidestern festzustellen.

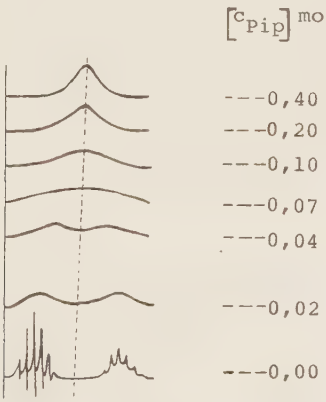


Abb. 3) Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des 24 c / Isopropanol-Systems (Molverhältnis 1 : 1, c = 0,4 mol/l, $CDCl_3$, 34 °C) in Abhängigkeit von der Menge an zugesetztem Piperidin.

Zunächst wurde unter diesem Gesichtspunkt die Umesterungsreaktion des Boronophthalidisopropylesters 24 c mit Isopropanol in Abhängigkeit von der Konzentration an zugesetztem Piperidin untersucht (c = 0,4 mol/l 24 c, Isopropanol, $CDCl_3$, 34 °C). Dabei zeigte sich, daß die Signale für das Methinproton der Isopropylgruppe im Ester 24 c und im Alkohol mit wachsendem Anteil an Piperidin allmählich koaleszierten (Abb. 3), wie es bei einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit zu erwarten war. Die gleichzeitig zu beobachtende

Hochfeldverschiebung des Austauschsignals (durchbrochene Linie, Abb. 3) wurde aus folgenden Gründen auf eine Koordination des Piperidins am Boratom des Esters 24 c zurückgeführt:

- cyclische Phenylboronate bilden in Lösung in einer schnellen Gleichgewichtsreaktion mit Piperidin Addukte[44)]
- das Resonanzsignal des Methinprotons von 24 c wird auch in Abwesenheit von Isopropanol durch Zugabe von Piperidin hochfeldverschoben ($CDCl_3$, 24 c, c = 0,4 mol/l, $\Delta\delta$ CH: 0,2 ppm für c_{pip} = 0 - 0,4 mol/l)
- im ^{11}B-NMR verschiebt sich das Signal für das Boratom in 24 c bei Zugabe von Piperidin nach höherem Feld ($CDCl_3$, 24 c, c = 0,4 mol/l, $\Delta\delta\ ^{11}B$: 13,85 ppm für c_{pip} = 0 - 0,4 mol/l), was in Einklang mit der bekannten Tatsache[94)] steht, daß Verbindungen mit trivalentem Boratom im NMR einen größeren ^{11}B-Wert aufweisen als entsprechende Derivate mit tetravalentem Bor.

Um festzustellen, ob die beschleunigende Wirkung des Piperidins bei der Umesterungsreaktion von Boronophthalidestern mit Alkoholen auf seiner Koordinationsfähigkeit beruht, wurden entsprechende Untersuchungen mit Triethylamin durchgeführt. Dieses Amin, das eine ähnliche Basenstärke (pK_a = 10.75) wie Piperidin (pK_a = 11.27) aufweist, ist für eine Koordination an cyclischen Phenylboronaten sterisch zu anspruchsvoll.[95)] In Übereinstimmung damit wurde für den Boronophthalidmethylester 24 a im ^{11}B-NMR bei Zusatz dieser Base derselbe Verschiebungswert ($\delta\ ^{11}B$ = 32 ppm, $CDCl_3$, 0,4 mol/l, 24 a: NEt_3 wie 1 : 1) ermittelt wie für den reinen Ester 24 a. Bei der ^1H-NMR-spektroskopischen Untersuchung eines 1 : 1 Gemisches dieses Esters 24 a und Methanol (c = 0,4 mol/l, $CDCl_3$) hatte das Triethylamin jedoch, wenn auch in geringerem Ausmaß als Piperidin, eine beschleunigende Wirkung auf die Umesterungreaktion.

Daraus wurde abgeleitet, daß Piperidin und Triethylamin in einem vorgelagerten Gleichgewicht ein Alkoxidion erzeugen, das anschließend am Boratom des Esters angreift.

Für die Bildung eines Alkoxidions sprach eine Hochfeldverschiebung des Signals für den Ester 24 a im ^{11}B-NMR ($\Delta\delta\,^{11}$B : 17,7 ppm, 24 a, c = 0,45 mol/l, c_{NEt_3} : 0 - 0,45 mol/l), die durch Triethylamin in Methanol bewirkt wurde, obwohl es selbst nachweislich keine Koordinationsfähigkeit besitzt. In Gegenwart von Piperidin wurde unter denselben Bedingungen ein größerer Shift festgestellt ($\Delta\delta\,^{11}$B : 21.4 ppm), der auf die zusätzliche Koordinationsfähigkeit dieses Amins zurückgeführt werden kann (Tabelle 3).

Lösungsmittel	c_{NEt_3} mol/l	c_{pip} mol/l	$\delta\,^{11}$B ppm
Chloroform		-	32
Chloroform	0,45	-	32
Chloroform	-	0,45	18
Methanol	-	-	32
Methanol	0,45	-	14,3
Methanol	-	0,45	10,6

Tabelle 3) $\delta\,^{11}$B des Boronophthalidmethylesters 24 a, c = 0,45 mol/l,

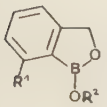
Im Zusammenhang damit zeigte das Piperidin auch eine etwas stärker beschleunigende Wirkung als das Triethylamin. So wurde beispielsweise für die Umesterungsreaktion von 24 a mit Methanol (c = 0,4 mol/l, $CDCl_3$, äquimolare Mengen) für den Fall des Triethylamins im ^{1}H-NMR eine Koaleszenztemperatur von - 58 °C bestimmt. Bei dieser Temperatur wies

hingegen das entsprechende Spektrum in Gegenwart von Piperidin noch ein scharfes Austauschsignal auf. Die stärkere Beschleunigung durch Piperidin im Vergleich zum Triethylamin muß auf die Koordination des Piperidins am Reaktionszentrum zurückgeführt werden. Dadurch ist eine Basenkatalyse oder auch ein Protonentransfer wegen der räumlichen Nähe besonders gut möglich.

In den nachfolgend beschriebenen Experimenten wurde nun die beschleunigende Wirkung des Piperidins zur Abschätzung der Reaktivität der einzelnen Ester und Alkohole bei den Umesterungsreaktionen ausgenutzt. Zu diesem Zweck wurde die Piperidinkonzentration so gewählt, daß möglichst viele Beispiele im meßbaren Bereich der ^{1}H-DNMR-Skala lagen. Aus den gemessenen Koaleszenztemperaturen (T_c) der jeweiligen Ester/Alkohol-Systeme wurden nach Gleichung (13)[96]

$$\Delta G^{\neq} = 0.019\ T_c\ (9{,}97 + \log \frac{Tc}{\Delta\nu}) \qquad (13)$$

die entsprechenden $\Delta G^{\neq}$-Werte in kJ berechnet.



R^1	R^2	T [K]	$\Delta\nu$ [Hz]		T_c [K]	$\Delta G^{\ddagger}$ [kJ/mol]
H	CH_3	207	OCH_3	37[a]	207	< 42,2
H	CH_2CH_3	207	OCH_2	48	268	54,6
		207	C-CH_3	10,5	244	52,6
H	$CH(CH_3)_2$	207	O-CH	69	328	> 66,4
		207	$C(CH_3)_2$	12	311	67,3
H	CH_2Ph	207	OCH_2	67,5	262	52,6
H	$CH_2C(CH_3)_3$	207	OCH_2	54	288	58,5
		207	$C(CH_3)_3$	7,5	251	54,8
CH_3	CH_3	207	OCH_3	36[a]	207	42,2
CH_3	CH_2CH_3	218	OCH_2	42	262	53,6
		218	CH_2CH_3	10,5	246	53,0
CH_3	$CH(CH_3)_2$	218	OCH	57	328	> 67
		218	$C(CH_3)_2$	9	328	> 72
CH_3	$C(CH_3)_3$	218	$C(CH_3)_3$	18	328	> 70
CH_3	CH_2Ph	218	OCH_2	69	260	52,1

Tabelle 4) Ergebnisse der ^{1}H-DNMR Untersuchungen (90 MHz), äquimolare Mengen Ester/Alkohol c = 0,4 mol/l, $CDCl_3$, 0,016 mol/l Piperidin; [a] aus entsprechenden Spektren ohne Basenzusatz

Diese stellen zwar keine Absolutwerte dar, können aber unter identischen Reaktionsbedingungen ($c_{Ester} = c_{Alkohol} = 0,4$ mol/l $CDCl_3$, 0,016 mol/l Piperidin) zu einem groben Vergleich der Reaktivität der Ester und Alkohole bei der betrachteten Reaktion herangezogen werden.

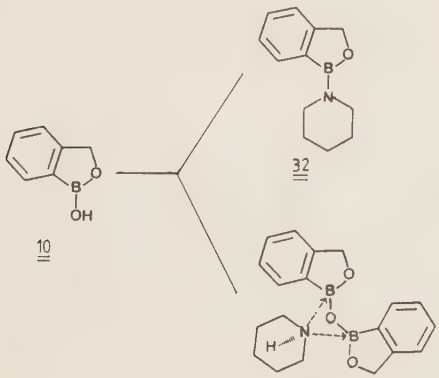
Dabei wurde vorausgesetzt, daß die beschleunigende Wirkung des Piperidins in allen Fällen auf dem gleichen Reaktionsmechanismus beruht. Geht man davon aus, daß diese unter anderem auf eine Koordination der Base am Reaktionszentrum zurückzuführen ist, so spiegeln die gemessenen Geschwindigkeiten jedoch zu einem kleineren Teil auch die unterschiedliche Koordinationsfähigkeit der Ester wider.

Da sich eine Koordination des Piperidins am Boratom der Ester am stärksten auf die unmittelbar benachbarten Protonen im Alkoholteil auswirkt, sind die jeweils für ein Ester/Alkohol-System ermittelten $\Delta G^{\ddagger}$ - Werte (Tabelle 4) unterschiedlich. Aus Tabelle 4) wird jedoch ersichtlich, daß beispielsweise der Boronophthalidmethylester 24 a mit Methanol schneller reagiert als der 6-Methylboronophthalidmethylester 26 a. Diese unterschiedliche Reaktivität der Ester könnte auf einer sterischen Hinderung durch die in 26 a zusätzlich vorhandene Methylgruppe beim Angriff eines Moleküls Methanol beruhen (vgl. Phenylboronsäuredimethylester-, o-Tolylboronsäuredimethylester-Umsetzungen mit Methanol), obwohl der beobachtete Effekt bei den Umesterungsreaktionen mit Ethanol oder Benzylalkohol ausblieb und erst wieder bei den Isopropylester/Isopropanol-Systemen auftrat. Erwartungsgemäß nahm die Reaktivität der Alkohole in der Reihe CH_3OH > prim. > sek. > tert. ab, da mit zunehmender Raumerfüllung ihr Angriff am Boratom der Ester erschwert ist.

II.3 Untersuchungen des Reaktionsverhaltens von Boronophthaliden gegenüber Aminen

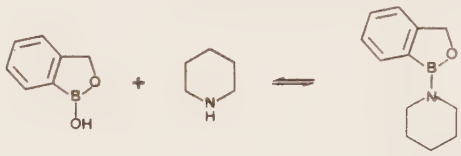
Wie aus den spektroskopischen Messungen zur Ermittlung der Reaktivität des Boronophthalidsystems bei der Umsetzung mit Monoalkoholen hervorging, haben Basen wie Piperidin oder Triethylamin eine beschleunigende Wirkung. Zum besseren Verständnis der dabei ablaufenden Prozesse sollte das Boronophthalidsystem auf seine Reaktionsweise mit Aminen untersucht werden.

Bei den bereits in der Literatur[97] beschriebenen Umsetzungen des Boronophthalids 10 mit Ammoniak, Phenylendiamin oder Benzylamin wurden nach Aufarbeitung entweder nur die Edukte oder wie im letzten Fall das deboronierte Produkt - Benzylalkohol - isoliert. Daher schien eine entsprechende Umsetzung von 10 mit Piperidin wenig aussichtsreich. Erfreulicherweise wurden jedoch bei dieser Reaktion zwei gleichzeitig entstehende Produkte isoliert, die als Piperidid 32 des Boronophthalids 10 (25 Prozent Ausbeute) und als Piperidinaddukt 33 des Boronophthalidanhydrids 34 (50 Prozent Ausbeute) charakterisiert wurden.



10 32 33

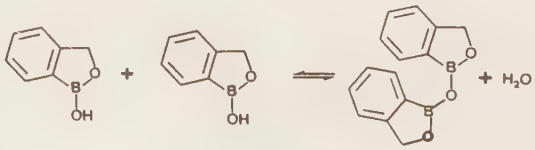
Die Bildung des Piperidids 32 muß dabei auf eine Kondensationsreaktion nach Gleichung (14) zurückgeführt werden.



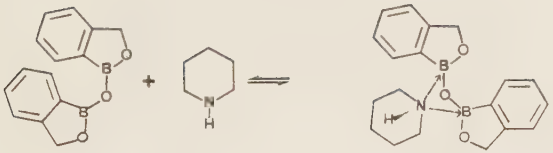
10 32 (14)

Obwohl die Entstehung des Produktes aus thermodynamischer Sicht ungünstig ist (eine B-O-Bindung wird durch eine weniger stabile B-N-Bindung ersetzt), konnte das Gleichgewicht der Reaktion durch kontinuierliche Entfernung des Reaktionswassers auf die Produktseite verschoben werden.
Da man zur Synthese von Borsäureamiden meist reaktivere Borverbindungen als Edukte einsetzt, beispielsweise Chloride, sind in der Literatur[98] nur wenige Beispiele des vorliegenden Reaktionstyps bekannt.

Die Bildung des zweiten Produktes 33 nach Gleichung (16) ist verständlich, weil einerseits die Adduktbildung von Aminen mit Boroxinen literaturbekannt ist,[99] andererseits die Anhydridbildung (15) des Boronophthalids 10 auch in Abwesenheit von Piperidin stattfindet, wie durch ein entsprechendes Kontrollexperiment festgestellt wurde.



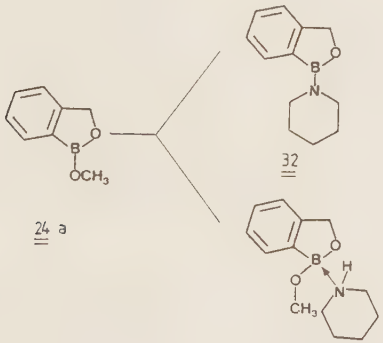
10 10 34 (15)



(16)

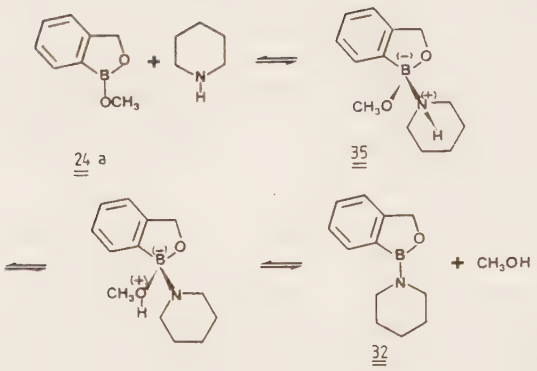
34 33

Bei der analogen Umsetzung des Boronophthalidmethylesters 24 a mit Piperidin wurde als Hauptprodukt ein Piperidinaddukt 35 des Esters isoliert und in geringer Ausbeute das bereits erwähnte Piperidid.



24 a 32 35

Es ist anzunehmen, daß bei der Reaktion des Esters mit Piperidin zunächst das Addukt 35 gebildet wird, welches anschließend über Protonen-Transfer und nachfolgende Abspaltung von Methanol zum Piperidid 32 führt (17).



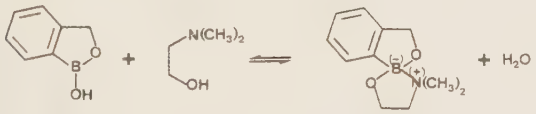
24 a 35 32 (17)

Aus thermodynamischen Gründen liegt das Gleichgewicht nicht auf der Seite des Piperidids und muß bei der Synthese dieser Verbindung daher durch azeotropes Abdestillieren von Methanol erzwungen werden. Im ^{1}H-NMR-Spektrum des Piperidids 32 wurde damit übereinstimmend bei Zugabe eines Äquivalents an Methanol das vollständige Verschwinden der charakteristischen Signale für die Protonen des Piperididanteils von 32 festgestellt, d.h. es bildete sich unter diesen Bedingungen der Methylester 24 a zurück.

Das Addukt 35 konnte im Vakuum sublimiert werden, setzte sich aber wie das entsprechende Anhydrid-Addukt 33 bei der massenspektroskopischen Untersuchung in das Piperidid 32 um. Die Strukturaufklärung der Verbindungen 32, 33 und 35 beruhte im wesentlichen auf den ^{1}H-NMR-spektroskopischen und elementaranalytischen Daten. Obwohl sich die Kernresonanzspektren von Addukt 35 und reinem Ester 24a deutlich voneinander unterschieden, war die Bildung eines intermolekularen Boronophthalidester-Amin-Komplexes in Lösung erstaunlich.

Im Unterschied dazu wurde für Amin-Addukte cyclischer Phenylboronate eine weitgehende Dissoziation in Lösung angenommen[95] und durch Untersuchungen in unserem Arbeitskreis bestätigt.[100] Eine ähnlich starke Adduktbildung von cyclischen Phenylboronaten mit Piperidin konnte erst bei deutlich tieferer Temperatur festgestellt werden.

Zur Erhärtung der Annahme einer merklichen intermolekularen Komplexbildung in Lösung wurde der Ester 36 hergestellt, bei dem man eine intramolekulare Koordination der Aminofunktion am Boratom erwartete.[101] Die Synthese dieser Verbindung erfolgte durch Umsetzung von Boronophthalid 10 mit N,N-Dimethylaminoethanol und ergab ein hydrolyseunempfindliches kristallines Produkt (18).



(18)

10 36

Die spektroskopischen Daten (^{1}H- und ^{13}C-NMR) der Verbindungen 24 a , 35 und 36 sind in Tabelle 5) einander gegenübergestellt.

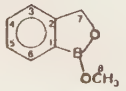
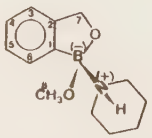
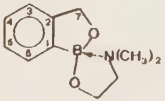
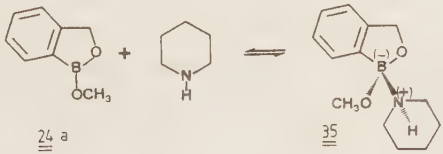
Verbindung	H^3-H^5	H^6	H^7	H^8	C^2	C^7	C^8	C^3 - C^6
	7,16-7,53	7,7	5,04	3,85	153,57	71,21	52,39	120,81/126,9/130,27/130,48
	7,05-7,35	7,5	4,97	3,3	150,97	71,03	51,24	120,56/125,82/127,67/129,77
	7,05-7,42	7,5	4,95	-	150,81	71,54	-	120,29/125,66/127,34/130,14

Tabelle 5) ^1H- und ^{13}C- NMR-Spektren der Verbindungen 24 a, 35 und 36 zum Vergleich der intra- und intermolekularen Koordination von Aminen.

Aus Tabelle 5) läßt sich ableiten, daß sich eine intramolekulare Koordination wie im Falle der Verbindung 36 auf die Lage der Signale ähnlich auswirkt wie eine intermolekulare Komplexierung. Besonders deutlich sind die Hochfeldverschiebungen des zum Boratom ortho-ständigen Protons sowie des Kohlenstoffs C-2.

Die große Tendenz des Boronophthalid-Systems zur Koordination von Aminen konnte auch durch ^{11}B-NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden. Danach zeigte sich im System Boronophthalidmethylester 24 a/Piperidin/Chloroform eine Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der zugesetzten Menge an Piperidin. Da die ^{11}B-Spektren nur jeweils ein einziges Resonanzsignal für die miteinander im Gleichgewicht stehenden Verbindungen 24 a und 35 aufwiesen, läßt sich auf das Vorhandensein einer schnellen Reaktion (19) schließen.



24 a 35 (19)

Aus der Lage des Signals kann man nach Gleichung (20)

$$\delta = \chi_{24a}\,\delta_{24a} + \chi_{35}\,\delta_{35} \qquad (20)$$

χ = Molenbruch
δ = chemische Verschiebung reine Verbindung

mit Hilfe eines Iterationsverfahrens[102] den jeweiligen Anteil der miteinander im Gleichgewicht stehenden Spezies sowie die daraus resultierende Gleichgewichtskonstante für die Adduktbildung zu K = 1,9 l/mol abschätzen (die durchschnittliche Abweichung der gemessenen von den berechneten Verschiebungswerten betrug 2 %; der Streubereich von K ist jedoch erheblich größer anzunehmen).[103] Für die chemische Verschiebung des reinen Adduktes 35 wurde ein Wert von

8,3 ppm ermittelt. Die danach berechneten Verschiebungswerte sind in Tabelle 6) den gemessenen Werten gegenübergestellt.

$c_{Piperidin}$ [mol/l]	0,45	0,90	9
δ gem.	24,30	18,15	9,6
δ ber.	23,60	18,9	9,7

Tabelle 6) δ^{11}B-NMR-Werte des austauschgemittelten Signals für die miteinander in einem schnellen Gleichgewicht stehenden $\underline{\underline{24}}$ a und $\underline{\underline{35}}$; c $\underline{\underline{24}}$ a = 0,45 mol/l, $CHCl_3$, externer Standard $BF_3 \cdot Et_2O$; gemessener Wert: δ gem., aus Gleichung (20) berechneter Wert: δ ber.

Um diese Aussage zu erhärten, wurde im ^{1}H-NMR-Spektrometer eine 0,4 molare Lösung des Boronophthalidmethylesters in Deuterochloroform sukzessive mit Piperidin versetzt und aus den gemessenen Verschiebungswerten des Signals für die Protonen der Methoxygruppe nach der gleichen Berechnungsmethode wie vorher ein K-Wert von 1,1 l/mol abgeschätzt.

c_{Pip}	$BOCH_3$		c_{Pip}	$BOCH_3$	
	δgem.	δber.		δgem.	δber.
0,02	3,85	3,86	0,20	3,67	3,67
0,04	3,85	3,84	0,22	3,65	3,66
0,06	3,82	3,81	0,24	3,63	3,64
0,08	3,80	3,79	0,26	3,62	3,62
0,10	3,78	3,77	0,30	3,57	3,59
0,12	3,75	3,75	0,34	3,53	3,55
0,14	3,73	3,73	0,40	3,50	3,50
0,16	3,72	3,71	0,42	3,48	3,49
0,18	3,70	3,69	0,53	3,42	3,41

Tabelle 7) ^{1}H-NMR Werte des austauschgemittelten Signals für Methoxyprotonen der miteinander in schnellem Gleichgewicht stehenden $\underline{\underline{24}}$ a und $\underline{\underline{35}}$; c $\underline{\underline{24}}$ a = 0,43 mol/l, $CDCl_3$, gemessener Wert: δ gem., aus Gleichung (20) berechneter Wert: δ ber.

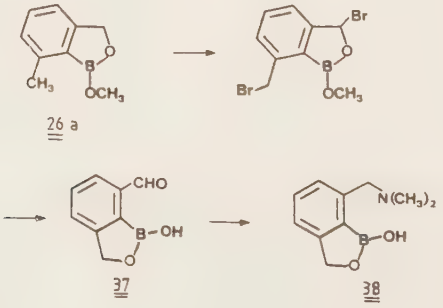
In Tabelle 7) sind die entsprechenden gemessenen und berechneten Verschiebungswerte festgehalten. Im Rahmen der Meßgenauigkeit konnte bei der Bestimmung des K-Wertes ^{1}H- (1,1 l/mol) und ^{11}B-NMR-spektroskopisch (1,9 l/mol) eine relativ gute Übereinstimmung festgestellt werden. Trotzdem können diese K-Werte nur als grober Richtwert zum Vergleich mit der im Arbeitskreis auf dieselbe Weise berechnete Gleichgewichtskonstante von 0,25 l/mol[100] für das Phenylboronsäurepropandiolester-Piperidin-System herangezogen werden. Daraus ergibt sich eindeutig, daß das Boronophthalid eine größere Lewis-Acidität besitzt als Phenylboronsäure. In Übereinstimmung damit stehen die für verschiedene Boronophthalide gemessenen pK_a-Werte, die zusammen mit den pK_a-Werten[104] analoger Phenylboronsäuren aufgeführt worden sind.

	pK_a:		pK_a:
Boronophthalid 10	7,55	Phenylboronsäure	8,86
6-Methylboronophthalid 28	8,05	4-Tolylboronsäure	10,0
5-Nitroboronophthalid 56	5,55	3-Nitrophenylboronsäure	7,3

II.4 Synthese und Untersuchung des 6-Dimethylaminomethylboronophthalids

Die Untersuchung der Geschwindigkeit von Umesterungsreaktionen in den Boronophthalidester/Alkohol-Systemen hatten ergeben, daß ein katalytischer Zusatz von Basen wie Triethylamin oder Piperidin die Reaktion beschleunigten. Aus diesem Grund lag es nahe, durch Einführung einer Aminogruppe in unmittelbarer Nachbarschaft zum Reaktionszentrum des Boronophthalids eine Beschleunigung durch intramolekulare Wechselwirkung anzustreben.

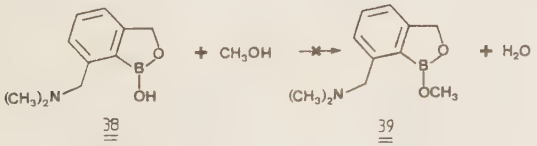
Im Falle der Phenylboronsäuren konnte in unserem Arbeitskreis bereits nachgewiesen werden, daß sich eine zur Dihydroxyborylgruppe orthoständige N,N-Dimethylaminomethylgruppe auf die Umsetzung mit Diolen beschleunigend auswirkte.[78] Daher wurde erwartet, daß ein analoges Derivat des Boronophthalids, das N,N-Dimethylaminomethylboronophthalid 38, eine ähnlich beschleunigende Wirkung auf die Umsetzung mit Monoalkoholen aufweist. Die Synthese dieser Verbindung erfolgte ausgehend von 6-Methylboronophthalidmethylester 26a durch doppelte NBS-Bromierung, Hydrolyse zum 6-Formylboronophthalid 37 und anschließende reduktive Aminierung (analog Borch)[105] mit Natriumcyanoborhydrid und Dimethylamin.



26a 37 38

Die Reindarstellung dieser Verbindung war nicht ganz unproblematisch, da das bei der Reaktion entstehende Natriumcyanid - wie dies für entsprechende Trialkyl- und Triarylborane unter anderem von Pelter[106] beschrieben ist - leicht koordinativ an das Boratom von 38 gebunden werden kann. Wie für ähnliche Systeme bereits bekannt war,[107] ist die Entfernung der Cyanogruppe durch Protolyse bei Raumtemperatur im allgemeinen unvollständig, führt aber bei höherer Temperatur zur Deboronierung. Tatsächlich zeigten entsprechende Versuche, daß das Produkt bereits durch halbstündiges Kochen in reinem Wasser zu 35 % deboroniert wurde. Trotz dieser Schwierigkeiten konnte die Verbindung durch Protolyse bei Raumtemperatur und anschließende Sublimation im Vakuum noch mit einer Ausbeute von 42 % dargestellt werden.

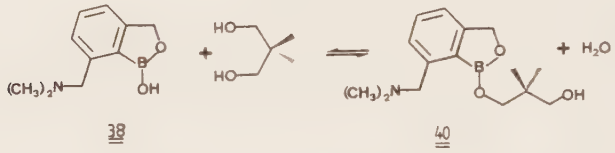
Zum Vergleich der Reaktivität der Verbindung 38 mit der des unsubstituierten Boronophthalids war im Hinblick auf die angestrebte Untersuchungsmethode (Umesterung der Boronophthalidester mit ihren Alkoholen, Verfolgung mittels DNMR) die Synthese (21) des 6-Dimethylaminomethylboronophthalidmethylesters 39 erforderlich.



38 39 (21)

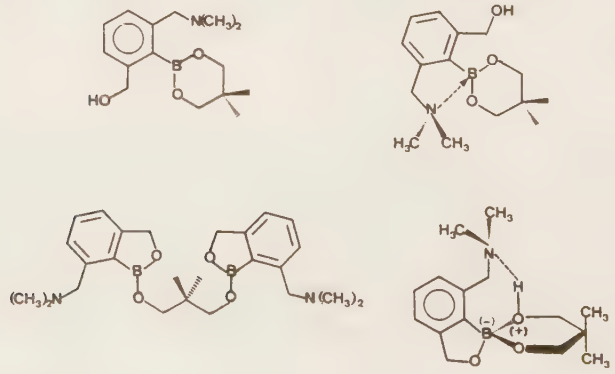
Durch Anwendung von verschiedenen Veresterungsmethoden, die sich in der Art und Weise der Entfernung des Reaktionswassers unterschieden (azeotrope Destillation, Molekularsieb, Orthoameisensäuretrimethylester), war das gewünschte Produkt nicht zugänglich. Ein Zusatz von p-Toluolsulfonsäure als Katalysator bewirkte lediglich die Deboronierung des Eduktes.

Im Gegensatz dazu ließ sich die Verbindung mit 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (äquimolare Mengen des Diols und 38)verestern (22).



38 40 (22)

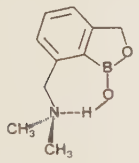
Die dabei in kristalliner Form isolierte Verbindung entsprach zwar hinsichtlich der elementaranalytischen Daten dem erwarteten Veresterungsprodukt, wies jedoch im ^{1}H-NMR eine auffallende Hochfeldverschiebung der Signale für die Methylenprotonen im Oxaborolring auf. Bei der Aufnahme temperaturabhängiger ^{1}H-NMR-Spektren des Produktes wurde erkennbar, daß die bei Raumtemperatur beobachteten Signale in Wirklichkeit austauschgemittelte Signale mehrerer verschiedener Verbindungen darstellten. In Schema 5) werden einige Verbin - dungstypen aufgeführt, die aufgrund theoretischer Überlegungen zu erwarten sind.



Schema 5

Wegen der Komplexität der in verschiedenen Lösungsmitteln gemessenen Tieftemperaturspektren wurde auf weitergehende Untersuchungen verzichtet.

Etwas länger beschäftigte die Frage, warum sich das Aminoboronophthalid 38 mit dem Diol in guten Ausbeuten umsetzen ließ, sich Veresterungsversuchen mit Methanol jedoch hartnäckig widersetzte. Möglicherweise liegt die Erklärung darin, daß in 38 eine intramolekulare Wasserstoffbrücke vorliegt,



38

die bei Veresterung mit Methanol zu 39 auf jeden Fall verloren ginge. Der Nachweis der intramolekularen H-Brückenbindung erfolgte IR- (fehlende charakteristische B-OH-Bande bei 3300 cm^{-1})[97] und ^{1}H-NMR-spektroskopisch (konzentrationsunabhängiges Signal[108] bei 11,2 ppm in $CDCl_3$). Da das Gleichgewicht der Veresterungsreaktion schon beim unsubstituierten Boronophthalid (R=H) weitgehend auf der Eduktseite liegt, erscheint die Annahme plausibel, daß für R=$CH_2N(CH_3)_2$ überhaupt kein Produkt mehr gebildet wird. In Einklang damit konnte für R=$[CH_2N(CH_3)_3]^+I^-$ die Veresterung mit Methanol wieder beobachtet werden.

10 R=H
38 $CH_2N(CH_3)_2$
41 $[CH_2N(CH_3)_3]^{(+)}\,I^{(-)}$

24a R=H
39 $CH_2N(CH_3)_2$
42 $[CH_2N(CH_3)_3]^{(+)}\,I^{(-)}$

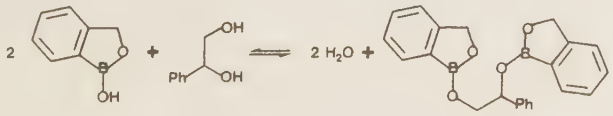
Die Synthese der permethylierten Verbindung 41 erfolgte problemlos durch Umsetzung des Aminoboronophthalids mit einem Überschuß an Methyliodid.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die präparativ aufwendige Einführung einer Dimethylaminogruppe ortho-ständig zum Reaktionszentrum des Boronophthalids die Bindung von Monoalkoholen in hohem Maße erschwert. Eine Veresterung mit Diolen ist zwar möglich, führt aber zu einem in Lösung schnell isomerisierendem Produktgemisch, das für eine spezifische Hohlraumprägung im Polymer wenig geeignet erscheint. Zudem erfüllt die Verbindung von ihrer Deboronierungstendenz her eine grundlegende Voraussetzung für den Einsatz als Haftgruppe im enzymanalogen Polymer nicht.

II.5 Untersuchung des Reaktionsverhaltens von Boronophthaliden gegenüber Diolen

Zur chromatographischen Racemattrennung von Diolen wurde in unserem Arbeitskreis ein neues Verfahren entwickelt, das im folgenden noch einmal kurz erläutert werden soll. Ein Enantiomer der zu trennenden Verbindung (die Matrize) wird kovalent an ein polymerisierbares Trägermolekül gebunden und das dabei entstandene Monomer mit einem geeigneten Vernetzer und Comonomer radikalisch polymerisiert. Wird die Matrize anschließend abgespalten, entsteht eine Mikropore mit funktionellen Gruppen, deren räumliche Anordnung duch das Matrizenmolekül bedingt und durch das starre Polymergerüst fixiert ist. Bei guter Hohlraumprägung wird das Polymer folglich bevorzugt das Enantiomer binden, das ursprünglich als Matrize diente. Phenylboronsäuren erwiesen sich in dieser Hinsicht als geeignete Haftgruppen für die Bindung von Polyolen wie zum Beispiel von Zuckerderivaten. Zur chromatographischen Racemattrennung von Diolen reichte jedoch die hohlraumprägende Wirkung der als Matrize eingesetzten Verbindungen nicht aus, da die Bindung in diesem Fall nur über eine Haftgruppe (Phenylboronsäure) erfolgt. Durch die stärkere Fixierung eines Diols über zwei Haftgruppen sollte man eine bessere Hohlraumprägung erwarten.

Unter diesem Gesichtspunkt wurde zunächst das unsubstituierte Boronophthalid 10 im Molverhältnis 2 : 1 mit 1-Phenyl-1,2-ethandiol 42[109] umgesetzt (23), das als geeignete Matrize zur chiralen Hohlraumprägung erschien. Elementaranalyse und massenspektroskopisch ermittelte Molmasse des Reaktionsprodukts standen mit der Bildung eines Diesters 43 aus zwei Molekülen Boronophthalid und einem Diolmolekül im Einklang.



(23)

10 43

^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren stimmten jedoch mit diesem Befund nicht überein. Demnach bestand das Reaktionsprodukt aus zwei Isomeren. Versuche zur Trennung der beiden Verbindungen oder wenigstens zur Anreicherung einer Komponente waren dagegen erfolglos. Es wurde daher angenommen, daß sich die beiden Isomere in Lösung schnell ineinander umwandeln.

Für die Hypothese eines schnellen Gleichgewichtes sprechen unter anderem die Untersuchungen von Gerwarth[110] an 2-Organyl-1,3,2-dioxaboracycloalkanen, wonach in einer "Metathese-Reaktion" durch intermolekulare Umesterung makrocyclische Ester gebildet werden (Abb. 4).

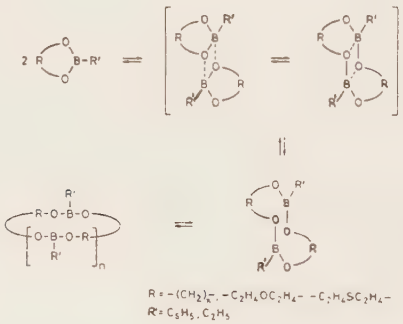
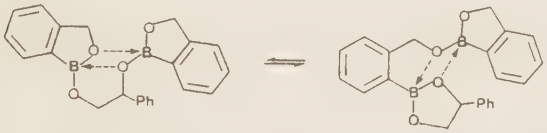


Abb. 4) aus 110) metathetisches Gleichgewicht von monomeren mit oligomeren bis polymeren Heterocyclen

Das Gleichgewicht der Reaktion konnte von Gerwarth durch Konzentrationserniedrigung oder Temperaturerhöhung auf die Seite der Monomeren verschoben werden. Die Isolierung einzelner Spezies war nur in den Fällen erfolgreich, in denen eine Komponente bevorzugt aus dem Reaktionsgemisch auskristallisierte.

Völlig analog dazu läßt sich die Entstehung von 43b aus 43a und umgekehrt durch eine intramolekulare Umesterungsreaktion (24) erklären.



43a 43b (24)

Eine entsprechende intermolekulare Umesterungsreaktion wurde ausgeschlossen, da zum einen intramolekulare Reaktionen kinetisch begünstigt sind und zum anderen massenspektrometrisch keine Oligomeren nachgewiesen werden konnten.

Um weitere Anhaltspunkte für das vorgeschlagene Gleichgewicht zu erhalten, wurde ein Kreuzungsexperiment durchgeführt. Eine Lösung von Boronophthalidethylester 24b und von 6-Methylboronophthalidmethylester 26a im Molverhältnis 1 : 1 (c = 0,42 mol/l in $CDCl_3$) zeigte unmittelbar nach dem Zusammengeben der Komponenten im ^1H-NMR-Spektrum (Abb. 5) schon eine stabile Gleichgewichtslage, die durch Austausch der Alkoholreste nach (25) erreicht worden war.

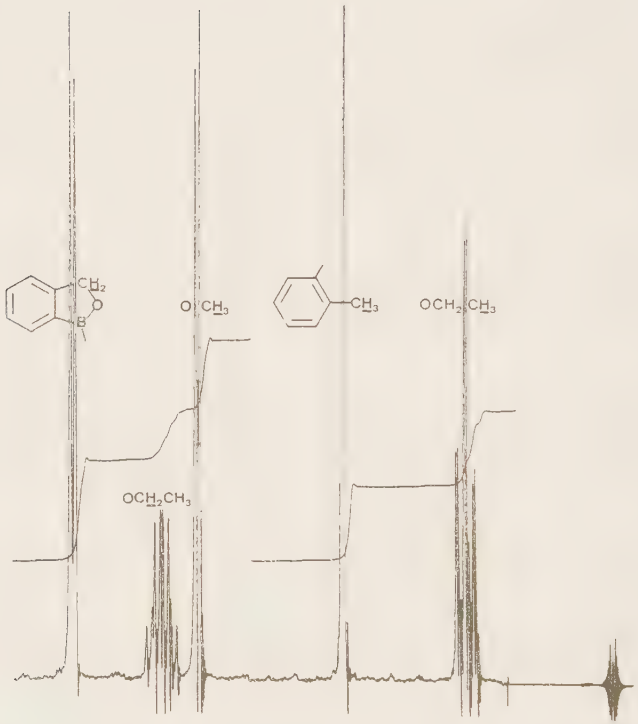
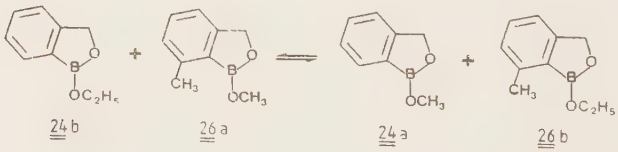


Abb. 5) ^{1}H-NMR eines 1 : 1 Gemisches von 24b mit 26a in $CDCl_3$



(25)

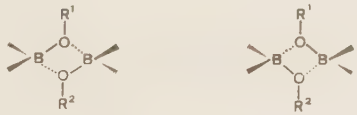
Die Bildung der Ester 24a und 26b steht im Einklang mit Beobachtungen von Heyes und Lockhart[111] über Umesterungsreaktionen von Borsäureestern. Ausgehend von Borsäuretrimethyl- und -triethylester konnten die Autoren die gemischten Ester

44 und 45 ^{1}H-NMR-spektroskopisch nachweisen (26).

$$B(OCH_3)_3 + B(OCH_2CH_3)_3 \rightleftharpoons B(OCH_3)(OCH_2CH_3)_2 + B(OCH_3)_2(OCH_2CH_3) \qquad (26)$$

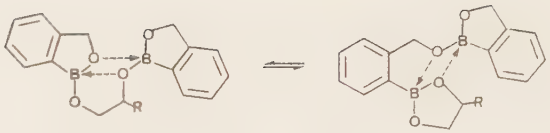
Ebenso wurden für cyclische Phenylboronsäureester Austauschreaktionen dieser Art beschrieben.[79]

Mechanistisch können solche Umesterungsreaktionen durch intermolekulare B-O-Wechselwirkungen (Schema 5) erklärt werden. Diese lassen sich auf die Lewis-Acidität des Boratoms zurückführen, die im speziellen Fall der Boronophthalide stark ausgeprägt ist, wie aus den Untersuchungen zum Reaktionsverhalten gegenüber Lewis-Basen wie Piperidin (Kap. II.3) bereits hervorging.



Schema 6) intermolekulare Umesterung von Borsäureestern

Da im Gleichgewicht der Umesterungsreaktion von Boronophthalidmethylester mit Isopropanol nur etwa 30 % des Isopropylesters 24c vorlagen, die Bildung eines Boronophthalidesters demzufolge vom sterischen Anspruch des Alkohols abhängig ist (Kap. II.2), wurde erwartet, daß sich diese Eigenschaft des Boronophthalidsystems auch bei der intramolekularen Umesterung der Boronophthaliddiester bemerkbar macht. Zu diesem Zweck wurde Boronophthalid jeweils im Molverhältnis 2 : 1 mit Ethylenglykol (R=H) bzw. 1,2-Propandiol (R=CH_3) verestert und die Produkte anschließend ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopisch untersucht.

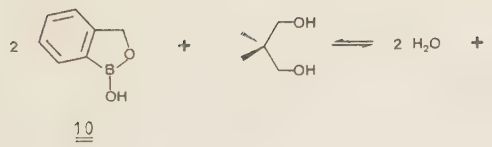


46a R= H
47a CH$_3$
43a Ph

46b R= H
47b CH$_3$
43b Ph

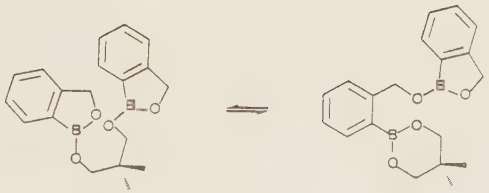
Aus ^{1}H-NMR-Spektren ergab sich, daß Verbindung 46b zu etwa 5 %, Verbindung 47b dagegen zu etwa 30 % im Gleichgewicht vorlagen. Der Anteil von Ester 43b (R=Ph) war zuvor schon zu etwa 50 % bestimmt worden. Offensichtlich beeinflußt die Größe von R die Gleichgewichtslage so, daß der Anteil von Produkt b mit wachsender Raumerfüllung von R zunimmt.

Wegen der schnellen Isomerisierung der Boronophthalid-1,2-diolester in Lösung erschien der Einsatz dieser Verbindungsklasse zur chiralen Prägung von Polymerhohlräumen wenig erfolgversprechend. Ähnliche Verhältnisse wurden auch bei den Verbindungen von Boronophthaliden mit 1,3-Diolen vorgefunden, wie am Beispiel der Umsetzung (27) mit 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol festgestellt wurde. ^{1}H-NMR-spektroskopische Messungen ergaben, daß der Gleichgewichtsanteil von Verbindung 48b bei 45 % lag - also deutlich größer war als im Fall von Ester 46 - und somit die bekannte größere Stabilität[112)] von 6-gliedrigen cyclischen Phenylboronsäureestern bestätigt.



10

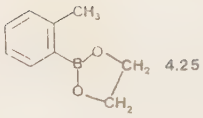
(27)



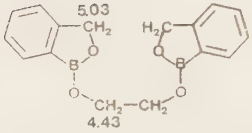
48a 48b

Die Umsetzung von Boronophthalid mit 1,4- und homologen 1,ω-Diolen (ω>4) wurde nicht mehr in Angriff genommen. Während für 1,4-Diole ein ähnliches Isomerengemisch wie bei den vorangegangenen Beispielen erwartet wird, sollte die Bildung 8- und höhergliedriger Oxaboracycloalkane nach den Arbeiten von Gerwarth auszuschließen sein und somit nur noch Isomere a gebildet werden.

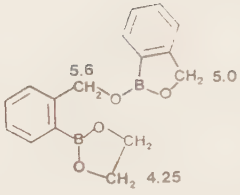
Die Zuordnung der Protonenresonanzsignale für die Verbindungen 43 und 46 - 48a,b erfolgte durch einen Vergleich mit den Verschiebungswerten der nachfolgend aufgeführten Substanzen (Abb. 6): 2-Tolyl-1,3,2-dioxaborolan 15, 4-Methyl-2-(2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 49,[79] 4-Phenyl-2-(2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 50[79] und 5,5-Dimethyl-2-[2-(methoxymethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborinan 51.[113]



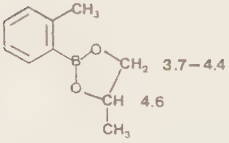
15



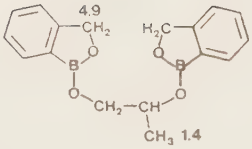
46 a



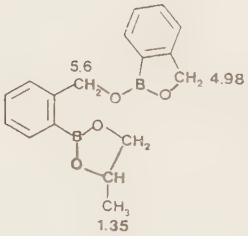
46 b



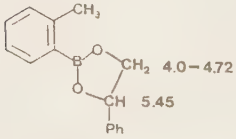
49



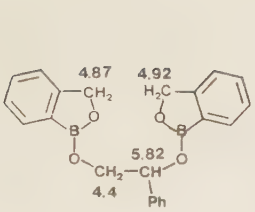
47 a



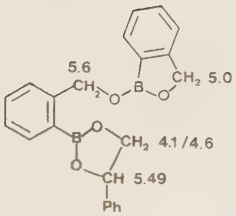
47 b



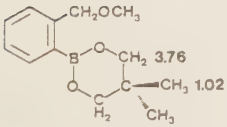
50



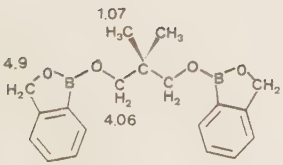
43a



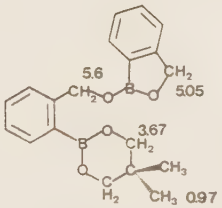
43b



51



48a



48b

Abb. 6) Zuordnung der charakteristischen Resonanzsignale in den ^{1}H-NMR-Spektren der Verbindungen 43 und 46 bis 48 a, b durch Vergleich mit Spektren ähnlicher Substanzen

Eine Zuordnung der ^{13}C-NMR-Signale für die Verbindungen 43 und 46 bis 48 a, b konnte nicht zweifelsfrei erfolgen. Die in Tabelle 8) zusammengefaßten wichtigsten Daten zeigen jedoch, daß es sich bei den vorliegenden Reaktionsprodukten jeweils um wenigstens zwei Isomere handelt.

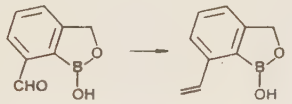
46 a, b*	$\underline{C}H_2$	65,14; 71,2
47 a, b	CH-$\underline{C}H_3$	18,94; 21,72
	$\underline{C}H-CH_3/\underline{C}H_2$	66,34; 69,23; 70,54; 71,09; 71,14; 71,23; 71,38
43 a, b	$\underline{C}H_2$	66,43; 69,75; 71,21; 73,07;
	$\underline{C}$HPh	78,67; 76,43
48 a, b	C-$\underline{C}H_3$	21,30; 21,81
	$\underline{C}-CH_3$	31,57; 36,76
	$\underline{C}H_2$	66,62; 70,12; 70,98; 71,21; 72,13

Tab. 8) ^{13}C-NMR - Daten der Verbindungen 43 und 46 - 48 a, b

* Isomer b nicht sichtbar, da Anteil kleiner 5 Prozent

II.6 Synthese eines polymerisierbaren Derivates des Boronophthalids

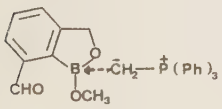
Zur Einführung einer Vinylgruppe in das Boronophthalid ging man zunächst vom 6-Formylboronophthalid 37 aus, das sich in einer Wittig-Reaktion mit Triphenylmethylenphosphoran zum 6-Vinylboronophthalid 52 umsetzen lassen sollte.



37 52

Um Nebenreaktionen aufgrund der Hydroxyborylgruppe im Ausgangsmolekül zu vermeiden, wurde das Substrat zuvor mit Methanol verestert. Die anschließende Umsetzung mit Natriummethanolat und Triphenylmethylphosphoniumbromid in Methanol[114] führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt. Das Edukt (6-Formylboronophthalid 37) wurde unverändert zurückgewonnen.

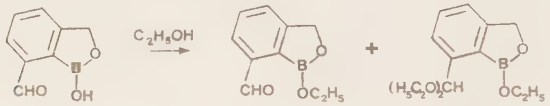
Da Verbindungen mit trivalentem Boratom eine gewisse Ähnlichkeit mit Carbonylverbindungen haben,[115] wurde angenommen, daß das während der Reaktion entstehende Ylid bevorzugt am Boratom angreift unter Ausbildung einer koordinativen Bindung.



Wie von Fanta und Erman[116] festgestellt wurde, läßt sich eine Wittig-Reaktion in Gegenwart von Bor dann erfolgreich durchführen, wenn man das Boratom durch raumerfüllende Gruppen sterisch abschirmt und so den Angriff des voluminösen Ylids verhindert. Veresterung von 6-Formylboronophthalid 37 mit 4-Biphenylalkohol und nachfolgende Umsetzung analog Bestmann[117] mit Triphenylmethylphosphoniumbromid und

Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid unter verschiedenen Reaktionsbedingungen blieben allerdings erfolglos.

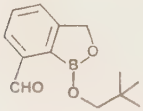
Daß die Carbonylaktivität des Eduktes für eine Wittig-Reaktion ausreichen sollte, zeigte ein Versuch zur Veresterung des 6-Formylboronophthalids mit Ethanol in Chloroform, bei dem ein Gemisch aus dem erwarteten 6-Formylboronophthalid-ethylester 53 und einem Diethylacetal 54 gebildet wurde.



37 53 54

Durch Absublimieren des Esters bei Raumtemperatur konnte das Acetal 54 im Rückstand angereichert werden, was durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen nachgewiesen wurde. Der Ester 53 wurde unter milderen Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, Molekularsieb) in reiner Form dargestellt.

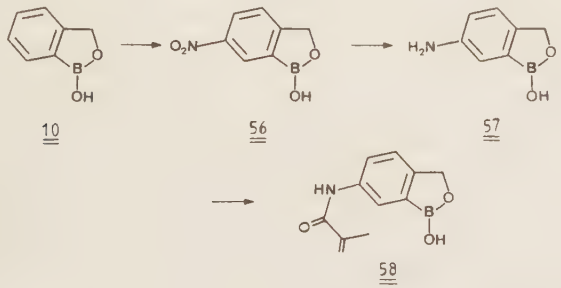
Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der räumlich anspruchsvollere 6-Formylboronophthalidneopentylester 55 synthetisiert, da hierdurch einerseits die Acetalisierung als Nebenreaktion aus sterischen Gründen von vornherein ausgeschlossen werden konnte, andererseits der Angriff des Ylids am Boratom des Esters vermieden werden sollte.



55

Zu einer weiteren Umsetzung von Verbindung 55 kam es jedoch nicht mehr, da inzwischen die Darstellung eines polymerisierbaren Boronophthalid-Derivates auf dem im nachfolgenden beschriebenen Syntheseweg erfolgreich war.

Ausgehend von Boronophthalid wurde in einer Nitrierungsreaktion nach Lennarz und Snyder[97] das 5-Nitroboronophthalid 56 dargestellt. Für die Reduktion zum 5-Aminoboronophthalid 57 und anschließende Umsetzung mit Methacrylsäurechlorid zum 5-Methacryloylaminoboronophthalid 58 wurde eine Methode ausgearbeitet, die das Produkt in hohen Ausbeuten (70 % bezogen auf 5-Nitroboronophthalid) darzustellen ermöglichte.



10 56 57

58

Wie Lennarz und Snyder bei der Synthese von 5-Aminoboronophthalid durch Reduktion mit Raney-Nickel feststellten, ist das Amin oberhalb von Raumtemperatur leicht zersetzlich und nur schwer in reiner Form zugänglich. Daher wurde nach einem Verfahren gesucht, das aufgrund einer quantitativen Umsetzung des 5-Nitroboronophthalids 56 zum 5-Aminoboronophthalid 57 die Isolierung dieses Produktes erübrigte. Dazu war es erforderlich, ein Lösungsmittel auszuwählen, in welchem sowohl die Reduktion als auch die anschließende Umsetzung mit dem Säurechlorid durchgeführt werden konnten. Unter den Lösungsmitteln, die üblicherweise für katalytische Hydrierungen mit Palladium auf Aktivkohle eingesetzt werden,[118] wie zum Beispiel Alkohole, Ether und Ester, schieden die Alkohole daher von vorneherein aus. Versuche mit Dioxan waren zwar erfolgreich, führten aber vermutlich wegen leichter Peroxidbildung und dadurch verursachten Polymerisation des Endproduktes zu einer geringeren Ausbeute als entsprechende Ansätze in Ethylacetat. Aus diesem Grund wurden die Reaktionsbedingungen wie Wasserstoffdruck, Reaktionszeit und Konzentration der eingesetzten Edukte in diesem Lösungsmittel

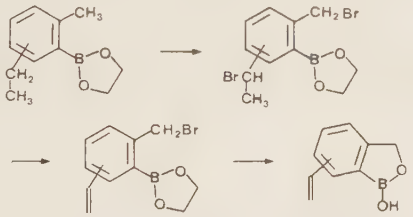
optimiert. Unter einem Wasserstoffdruck von 15 Atmosphären konnte nach zwei Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur letztlich eine quantitative Bildung des 5-Aminoboronophthalids dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Amin nach den üblichen Verfahren[119] in Gegenwart von Triethylamin mit Methacrylsäurechlorid zum 5-Methacryloylaminoboronophthalid 58 umgesetzt, das nach Umkristallisation aus Wasser in reiner Form isoliert wurde.

Die vorangehend beschriebene Synthese gestattet somit die Herstellung eines polymerisierbaren Boronophthalid-Derivates ausgehend von o-Chlortoluol in einer Gesamtausbeute von 24 % über sechs Reaktionstufen. Besonders hervorzuheben ist, daß die Reinigung der einzelnen Produkte über chromatographische Methoden nicht erforderlich ist und durch einfaches Umkristallisieren erfolgt. Größere Mengen der Verbindung 58 sind daher präparativ leicht zugänglich.

Im folgenden werden noch zwei weitere Ansätze zur Herstellung von vinylsubstituierten Boronophthaliden skizziert. Nach der erfolgreichen Synthese von 58 wurden die Bemühungen in dieser Richtung jedoch eingestellt.

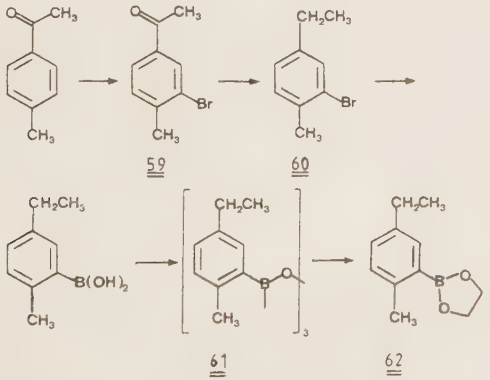
Zur Einführung einer Doppelbindung sollte sich vor allem bei alkylsubstituierten Arylboronsäuren eine Bromwasserstoff-Eliminierung nach vorangegangener Bromierung mit N-Bromsuccinimid (NBS) eignen. Da die Vorstufe zur Bildung des Oxaborolringes im Boronophthalid eine zur Boronogruppe ortho-ständige Brommethylgruppe enthält (vgl. Kap. II.1), war damit das Ausgangsmolekül bereits festgelegt. Aufgrund der Tatsache, daß 2,6-Dialkylphenylboronsäureester leichter an beiden Alkylgruppen mit NBS zur Reaktion zu bringen sind als die entsprechenden 2,6-Dialkylphenylboroxine,[93] wurden 5- und 6-Ethyl-2-tolylboronsäureethylenglykolester als Vorstufen gewählt.

Durch doppelte NBS-Bromierung, HBr-Eliminierung und nachfolgende hydrolytische Aufarbeitung sollten die gewünschten 5- und 6-Vinylboronophthalide zugänglich sein (Schema 7).

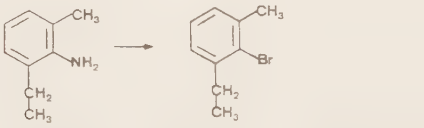


Schema 7)

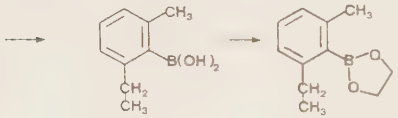
Die Synthese des 2-(5-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolans 62 erfolgte durch Bromierung des p-Methylacetophenons in Gegenwart von überschüssigem Aluminiumtrichlorid zum 3-Brom-4-methylacetophenon 59,[120] Reduktion nach Wolff-Kishner[121] zum 5-Ethyl-2-methylbrombenzol 60,[122] Einführung der Boronogruppe durch Grignardreaktion mit Borsäuretri-n-butylester und anschließende Veresterung des auf diese Weise erhaltenen 5-Ethyl-2-tolylboroxins 61 mit Ethylenglykol.



Die Synthese des 2-(6-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolans 65 erfolgte durch eine Sandmeyer-Reaktion des 6-Ethyl-2-methylanilins zum 6-Ethyl-2-methylbrombenzol 63[123] analog der Darstellung des 2,6-Dimethylbrombenzols 29, Einführung der Boronogruppe durch Grignard-Reaktion mit Borsäuretri-n-butylester und nachfolgende Veresterung der auf diese Weise dargestellten 6-Ethyl-2-tolylboronsäure 64 mit Ethylenglykol.

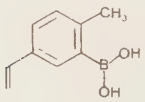


63



64 65

Nach zweifacher NBS-Bromierung des 2-(5-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolans 62 wurde zur Bromwasserstoff-Eliminierung zunächst Chinolin als Base eingesetzt, da es bereits bei der Synthese von p-Vinylphenylboronsäure aus 4-(1-Bromethyl)-phenylboroxin erfolgreich verwendet worden war.[124] Nach der hydrolytischen Aufarbeitung des Ansatzes wurde jedoch nicht das erwartete Produkt erhalten, sondern in geringen Mengen die 5-Vinyl-2-tolylboronsäure 66, wie aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung eindeutig hervorging.



66

Andere Basen wie zum Beispiel Kalium-t-butylat, das zur Eliminierung von HBr aus 4-(2-Bromethyl)benzylchlorid von Tanimoto[125] erfolgreich eingesetzt worden war oder 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin (proton sponge), das wegen seiner geringen Nucleophilie und seiner großen Basizität nach

Alder[126] erfolgversprechend schien, reagierten laut ^{1}H-NMR-Spektrum kaum mit dem Edukt. Das Reaktionsprodukt bestand zum größten Teil noch aus unumgesetztem Ausgangsmaterial sowie geringen Mengen einer Substanz, deren Resonanzsignale im Bereich von 5,6 bis 6,2 ppm auftraten. Dem Vergleich mit dem ^{1}H-NMR-Spektrum von p-Chlorstyrol zufolge (5,23 (dd); 5,7 (dd); 6,7 (dd) ppm) handelte es sich dabei nicht um das gewünschte Produkt.

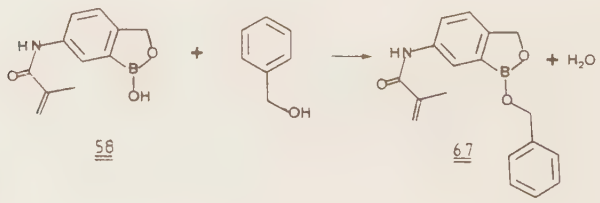
Ob die Ursache für das Ausbleiben der beabsichtigten Reaktion in einer HBr-Eliminierung über den aromatischen Ring hinweg unter Ausbildung eines chinoiden Systems begründet lag, wie von Cava und Muth[127] für das $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$-Tetrabromxylol vorgeschlagen wurde, konnte nicht geklärt werden.

Am Beispiel des stellungsisomeren 2-(6-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolans 65 ergab sich durch zweifache NBS-Bromierung und nachfolgende Eliminierungsversuche mit proton sponge, daß höhere Reaktionstemperaturen erwartungsgemäß zwar die Eliminierung begünstigten, aber andererseits auch gleichzeitig die Polymerisation des entstehenden Produktes verursachten. Da ein Zusatz von t-Butylbrenzcatechin zur Vermeidung einer radikalischen Polymerisation wirkungslos blieb, wurde die Polymerbildung auf ionische Zwischenprodukte wie beispielsweise bei Ablauf der Eliminierung nach einem El-Mechanismus zurückgeführt. Beim Übergang zu weniger polaren Lösungsmittelgemischen trat dennoch erneut Polymerisation auf, so daß die Reaktion nicht mehr weiter verfolgt wurde.

II.7 Affinitätschromatographie an polymergebundenem Boronophthalid

Nachdem die Eigenschaften des Boronophthalids im niedermolekularen Bereich eingehend untersucht worden waren, sollte geprüft werden, ob es sich zum Einsatz in der chemoselektiven Affinitätschromatographie von Monohydroxyverbindungen eignet. Zu diesem Zweck wurde es nach der von Wulff entwickelten Methode der Templatpolymerisation an einen festen Träger gebunden. Normalerweise wird diese Methode in unserem Arbeitskreis zur Erzeugung substratspezifischer Polymere eingesetzt, um beispielsweise Racemate oder bifunktionelle Verbindungen mit definiertem Abstand der beiden funktionellen Gruppen aufzutrennen. Im vorliegenden Fall wurde das Verfahren allerdings angewendet, um Inhibitions- oder Kettenübertragungseffekte der ungeschützten B-OH-Funktion bei der Polymerisation auszuschließen. Weiterhin sollte eine unter den Polymerisationsbedingungen denkbare Anhydridbildung vermieden werden, die das Vorliegen zweier Boratome in einem Hohlraum bedingt. Als Kriterium für ein geeignetes Adsorbens galt eine hohe Abspalt- und Wiederbelegungsrate des Templats, da diese die Zugänglichkeit der zur Trennung erforderlichen funktionellen Gruppe am Polymer widerspiegelt.

So wurde das 5-Methacryloylaminoboronophthalid 58 mit Benzylalkohol als Matrize zu dem entsprechenden Ester 67 umgesetzt (28) und anschließend mit Methylmethacrylat (MMA) als Comonomer und/oder Ethylendimethacrylat (EDMA) als Vernetzer in einem Benzol/Acetonitril-Gemisch radikalisch polymerisiert.



58 67 (28)

Es wurden bewußt kein Polymeren auf der Basis von Styrol und Divinylbenzol synthetisiert, da diese bei der beabsichtigten Chromatographie von aromatischen Verbindungen zu Charge-Transfer-Wechselwirkungen führen könnten, die eine eindeutige Aussage über die Chemoselektivität des betreffenden Adsorbens erschweren.

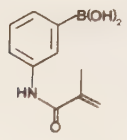
Optimierungsversuche in unserem Arbeitskreis hatten ergeben, daß Polymere mit einem hohen Anteil des "weichen" Vernetzers Ethylendimethacrylat eine gute Zugänglichkeit der funktionellen Gruppen aufwiesen.[53)]

Polymer	Monomer 67	Comonomer MMA	Vernetzer EDMA	Inertlösungsmittel Benzol	CH_3CN
P1	0,69	-	24,23	29,36	11,0
	(3)	-	(97)	-	-
	[0,09]	-	[4,91]	-	-
P2	5,34	7,97	12,64	11,50	10,37
	(20)	(30)	(50)	-	-
	[0,67]	[3,07]	[2,46]	-	-

Tabelle 9) Zusammensetzung der für affinitätschromatographische Untersuchungen synthetisierten Polymere; MMA: Methylmethacrylat: EDMA: Ethylendimethacrylat; Angaben in Gramm, (Gewichtsprozent bezogen auf polymerisierbaren Anteil), [mmol/g Polymer]

Entgegen den Erwartungen erwies sich Polymer P1 (Tabelle 9) jedoch zur Anwendung als Adsorbens in der chemoselektiven Affinitätschromatographie als ungeeignet, weil das von der Matrize befreite Polymer (Abspaltrate 67 %) keine nachweisbare Menge an Benzylalkohol wiederaufnahm (zur quantitativen Bestimmung von Benzylalkohol und 58 vergleiche experimentellen Teil). Zudem wurde festgestellt, daß 12 % des Monomers 67 nicht einpolymerisiert waren.

Von Schott[128] wurde ein ähnliches Monomer, m-Methacryloylaminoboronsäure 68, copolymerisiert, allerdings mit Tetramethylendimethacrylat als Vernetzer, wobei das entstandene Polymer "zur Befreiung von unvernetzten Anteilen" mit Ethanol gewaschen wurde.



68

Eine Bestimmung dieses Anteils wurde jedoch nicht vorgenommen. Außerdem schien die unvollständige Polymerisation keinen Einfluß auf die Eigenschaften des Polymers bei der Trennung von Ribonucleosiden und Desoxyribonucleosiden zu haben. Es bleibt daher ungeklärt, warum Polymer P1 keine Wiederaufnahme der ursprünglich gebundenen Matrize zeigte.

Ersetzt man einen Teil des Vernetzers durch ein Comonomer wie Methylmethacrylat, so erwartet man eine bessere Zugänglichkeit der funktionellen Gruppen am Polymer. In einem weiteren Experiment wurde daher ein modifiziertes Polymer P2 synthetisiert, in dem ein Teil des Vernetzers durch Methylmethacrylat ersetzt worden war (Tab. 9). Bei diesem Polymer wurde nicht nur die gesamte Monomermenge einpolymerisiert, sondern auch eine deutlich günstigere Abspaltrate von 89 % (gegenüber 67 % an P1) festgestellt. Zur Bestimmung der Aufnahmekapazität für die ursprünglich gebundene Matrize Benzylalkohol wurde Polymer P2 mit 60 % der abgespaltenen Menge versetzt. Mit einer Wiederbelegungsrate von 46 % des angebotenen Substrats erfüllte Polymer P2 die Voraussetzung zum Einsatz in der chemoselektiven Affinitätschromatographie.

Das von der Matrize befreite Polymer P2 wurde also gesiebt (Korngrößenfraktion 32-45 μm) und nach der "Naßfüll"- oder "Slurry-packing"-Methode[129] in eine Stahlsäule überführt. Als Suspensionsmittel wurde Acetonitril gewählt, das später auch als Elutionsmittel diente. Nach Konditionierung der Säule wurden die zu untersuchenden Substanzen einzeln inji-

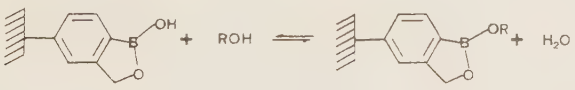
ziert (durchschnittlich 200 μg) und aus den erhaltenen Chromatogrammen (UV-Detektor 254 nm) Kapazitätsfaktoren k und theoretische Bodenzahlen N nach den Gleichungen (29) und (30) bestimmt.

$$k = (t_R - t_o)/t_o \qquad (29)$$

$$N = 8 \ln 2 \, (t_R/b_{0,5})^2 \qquad (30)$$

Die Ermittlung des Totvolumens bereitete Schwierigkeiten, da zunächst keine bei 254 nm absorbierende Substanz gefunden wurde, die keine Retention auf der Säule zeigte. Daher wurde als Inertkomponente Benzol definiert, das am wenigsten zurückgehalten wurde, und alle Kapazitätsfaktoren mit $t_o = t_{Benzol}$ berechnet.

Zunächst sollte festgestellt werden, ob eine erhöhte Affinität für Monohydroxyverbindungen tatsächlich auf die kovalente Wechselwirkung mit der am Polymer fixierten B-OH-Gruppe zurückzuführen ist. Da es sich dabei, wie im Schema 8) dargestellt, um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, sollte beispielsweise eine Erhöhung der Wasserkonzentration im Elutionsmittel eine Verringerung der Kapazitätsfaktoren zur Folge haben.



Schema 8)

Wie aus Tabelle 10) eindeutig hervorgeht, konnte diese Erwartung experimentell bestätigt werden.

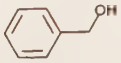
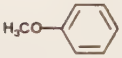
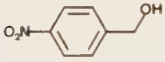
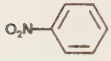
Verbindung	t_R (0,3 % H_2O) min (N theor.)	t_R (1.3 % H_2O) min (N theor.)
	6,8 (31)	4,06 (115)
	3,65 (131)	3,80 (125)
	6,6 (25)	3,99 (74)
	3,63 (114)	3,56 (152)
	5,49 (13)	4,02 (28)
	3,67 (39)	3,61 (43)

Tabelle 10) Abhängigkeit der Retentionszeiten vom Wassergehalt des Elutionsmittels Acetonitril
Fluß: 1 ml/min; Temp.: 30°C

Demnach wurden Verbindungen mit einer Hydroxygruppe mit abnehmendem Wassergehalt stärker retardiert, da sich bei der Veresterungsreaktion mit der B-OH-Gruppe am Polymer im Gleichgewicht mehr Ester bilden kann. Im Gegensatz dazu wurden ähnliche Verbindungen mit gleichen funktionellen Gruppen, aber ohne die Hydroxygruppe, unabhängig vom Wassergehalt des Elutionsmittels zurückgehalten. Bei einem Wassergehalt klei-

ner als 0.3 % nahmen die Retentionszeiten zwar noch stärker zu, die Peaks in den entsprechenden Chromatogrammen zeigten jedoch eine verstärkte Schwanzbildung. Damit erfüllte das polymergebundene Boronophthalid eine der wesentlichen Voraussetzungen zur Anwendung in der chemoselektiven Affinitätschromatographie.

Bei der Betrachtung der theoretischen Bodenzahlen in Tabelle 10) fällt auf, daß die kovalente Wechselwirkung zwischen einem Alkohol und der am Polymer fixierten B-OH-Gruppe zu einer großen Peakverbreiterung führt. Als Ursache dafür ist ein langsamer Massentransfer anzusehen, der im Zusammenhang mit der Geschwindigkeit dieser Gleichgewichtsreaktion steht. Daher sollte man erwarten, daß eine verminderte Strömungsgeschwindigkeit des Elutionsmittels eine deutliche Verbesserung der Trenneigenschaften der Säule bedingt. Tatsächlich konnte eine geringfügige Zunahme der theoretischen Bodenzahl mit abnehmender Fließgeschwindigkeit festgestellt werden (Tab. 11).

Fluß ml/min	t_R min	$N_{theor.}$
1,0	6,05	37
0,5	12,38	40
0,25	25,53	55

Tabelle 11) Abhängigkeit der theoretischen Bodenzahl von der Fließgeschwindigkeit des Eluens Acetonitril (0,37 % H_2O); Temp.: 30°C; chromatographierte Substanz: Benzylalkohol

Es wurde keine wesentliche Abhängigkeit der Retentionszeiten von der Temperatur beobachtet (Tab. 12). Die Tatsache, daß die Aufenthaltsdauer des Benzylalkohols in der stationären

Phase mit steigender Temperatur geringfügig zunahm (vgl. Toluol), ist wahrscheinlich auf eine höhere Mobilität der Polymerketten zurückzuführen, die eine größere Anzahl der polymergebundenen B-OH-Gruppen zugänglich macht.

Temperatur (°C)	t_R (min)	$N_{theor.}$	t_R (min)	$N_{theor.}$
	Benzylalkohol		Toluol	
30	12,75	31	7,27	114
40	13,05	26	7,10	133
50	13,19	36	6,99	129

Tabelle 12) Abhängigkeit der Retentionszeiten von der Temperatur; Eluens: Acetonitril (0,3 % H_2O); Fluß: 0,5 ml/min

Eine weitere Interpretationsmöglichkeit geht davon aus, daß sich durch Temperaturerhöhung das Gleichgewicht der Reaktion auf die Seite des Esters verschiebt. ^{1}H-NMR Untersuchungen der Hydrolyse von Boronophthalidmethylester zeigten jedoch keine merkliche Temperaturabhängigkeit des Gleichgewichts im Bereich von -30 bis +60 °C.

Die Eigenschaft des Boronophthalids, primäre Alkohole stärker zu binden als sekundäre oder tertiäre (vgl. entsprechende Untersuchungen im Kapitel II.2), konnte gleichermaßen beim polymergebundenen Boronophthalid beobachtet werden.

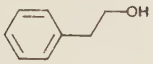
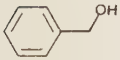
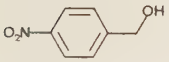
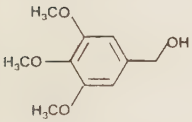
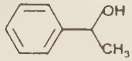
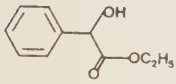
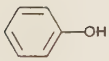
Verbindung	k	$N_{theor.}$
	1,06	22
	0,86	31
	0,81	25
	0,5	13
	0,43	33
	0,28	29
	0,04	126
	0,07	100

Tabelle 13) Affinitätschromatographie von Monoalkoholen; Fluß: 1 ml/min; Temp.: 30°C; Eluens: Acetonitril (0,3 % H_2O)

So wurde beispielsweise für das α-Hydroxyethylbenzol (k=0,28) eine im Vergleich zu Benzylalkohol (k=0,86) geringere Affinität zum Absorbens festgestellt (Tab. 13). Beim Mandelsäureethylester, für den ein noch kleinerer Kapazitätsfaktor (k=0,04) bestimmt wurde, macht sich zusätzlich zum sterischen der negative induktive Effekt der Ethoxycarbonylgruppe bemerkbar.

In der Reihe der arylsubstituierten Benzylalkohole standen die gemessenen Kapazitätsfaktoren k in keinem erkennbaren Zusammenhang mit den Hammett'schen Substituentenkonstanten. Die geringere Affinität des Phenols kann darauf zurückgeführt werden, daß die Elektronenpaare am Sauerstoff über den aromatischen Ring delokalisiert sind, so daß sie für einen nucleophilen Angriff am Boratom nicht in ausreichendem Maß zur Verfügung stehen.

Bei der Chromatographie von Diolen und Polyolen wurde eine zunehmende Verzögerung dieser Substanzen mit steigender Zahl der Hydroxygruppen beobachtet (Tab. 14).

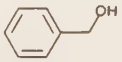
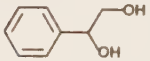
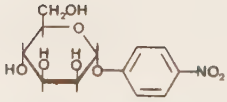
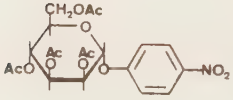
Verbindung	k	N
	0,08 (0,86)[a]	113 (31)[a]
	0,3 (3,0)[a]	68 (12)[a]
	2,27	13
	-0,17[b]	109

Tabelle 14) Affinitätschromatographie von Substraten mit einer unterschiedlichen Zahl von Hydroxygruppen
Fluß: 1 ml/min; Eluens: Acetonitril (1,3 % H_2O)
[a] (0,3 % H_2O)
[b] negativer Wert aufgrund des Bezugssystems (Benzol)

Beispielsweise wurde das α-D-p-Nitrophenylmannopyranosid so stark retardiert, daß es selbst in Acetonitril mit einem Wassergehalt von 1,3 % noch einen Kapazitätsfaktor von 2,27 aufwies.

Wie die Untersuchungen im niedermolekularen Bereich bereits gezeigt hatten (vgl. Kap. II.6), können sich Diole mit Boronophthalid unter Öffnung des Oxaborolringes zu cyclischen Phenylboronaten umsetzen. Durch die Ausbildung zweier kovalenter Bindungen zum Adsorbens wird folglich bei der Affinitätschromatographie von Diolen eine Bindungsverstärkung im Vergleich zu Monoalkoholen erreicht. Die Kapazitätsfaktoren reichen jedoch nicht an die von Vesper[130] berichteten Werte heran, die er an einem ähnlichen Polymergerüst - allerdings mit Phenylboronsäure als Haftgruppe - ermittelt hatte. Die Unterschiede liegen möglicherweise in der Polymerstruktur begründet, können aber auch so interpretiert werden, daß im vorliegenden Fall nicht alle Boronophthalid-Haftgruppen unter Öffnung des Benzoxaborolringes reagieren.

Das Mannosid kann über insgesamt vier Haftstellen an das Polymer gebunden werden, so daß es noch stärker retardiert wird als Phenylethandiol. Umgekehrt kann aus dem hohen Kapazitätsfaktor gefolgert werden, daß die Wechselwirkung mit mehr als einem polymergebundenen Boronophthalid stattfindet. Das wiederum deutet darauf hin, daß die Haftgruppen im Polymer nicht vereinzelt sind, sondern kooperativ an einem Substratmolekül angreifen können. Wegen der relativ hohen Belegung des Polymers mit Boronophthalid ist diese Annahme durchaus wahrscheinlich.

Erstaunlicherweise wurde das 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-p-nitrophenylmannosid, das zum Vergleich mit dem unsubstituierten Glykosid chromotographiert wurde, noch weniger retardiert als Benzol. Vermutlich ist dieser Effekt darauf zurückzuführen, daß die Hohlräume, die bei der Polymerisa-

tion durch Benzylalkohol als Matrize geprägt wurden, für das sterisch anspruchsvolle Molekül zu klein waren (Molekularsiebeffekt). Andererseits könnte die Verzögerung aromatischer Verbindungen, wie sie beispielsweise für das Benzol beobachtet wurde, aber auch auf einer $\pi - \pi^*$-Wechselwirkung mit dem Benzolkern des polymergebundenen Boronophthalids beruhen, womit diese Verbindung keine Inertkomponente im eigentlichen Sinn darstellt. Da eine Entscheidung nicht möglich war, wurde auf eine Korrektur der Kapazitätsfaktoren verzichtet.

Da das Boronophthalid eine große Tendenz hat, Amine wie z.B. Piperidin koordinativ zu binden (vgl. Kap. II.3), sollte diese Substanzklasse am polymergebundenen Boronophthalid genauer untersucht werden. Dabei fiel auf (Tabelle 15), daß die Affinität des Polymers gegenüber Aminen von der Basenstärke sowie dem Substitutionsgrad dieser Verbindungen abhängig war:

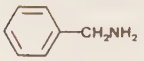
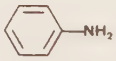
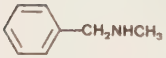
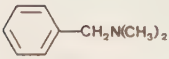
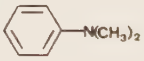
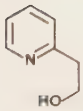
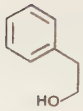
Verbindung	k	N		k	N
	2,99	51		0,0	54
	2,23(12,4)[a]	58(22)[a]			
	0,41(0,57)[a]	94(74)[a]		0,0	38
	0.95(8.11)[a]	39(61)[a]		0,08	48
	0,12(1,06)[a]	79(22)[a]			

Tabelle 15) Fluß: 1 ml/min; Temp.: 30°C; Eluens: Acetonitril (1,3 % H_2O); [a] (0,3 % H_2O)

So wurden beispielsweise Aniline und Pyridin mit einem pK_a-Wert von etwa fünf im Vergleich zu den Benzylaminen mit $pK_a \simeq 10$ überhaupt nicht verzögert. Innerhalb der Reihe Benzylamin, N-Methylbenzylamin und N,N-Dimethylbenzylamin nahm die Affinität zum Sorbens mit zunehmender Zahl der Methylgruppen ab. Der Unterschied zwischen Anilinen und Benzylaminen liegt darin begründet, daß Amine größerer Basenstärke für einen Angriff am Boratom des polymergebundenen Boronophthalids besser geeignet sind. Bei ähnlichen pK_a-Werten dagegen nimmt die Koordinationsfähigkeit mit zunehmendem räumlichen Anspruch ab, wie die Serie der substituierten Benzylamine anschaulich macht. Dieses Ergebnis steht somit in Einklang mit den ^{11}B-NMR-spektroskopischen Messungen, wonach das höher substituierte Triethylamin (pK_a=10,7) im Unterschied zum Piperidin (pK_a=11,3) keine koordinative Bindung zum Boronophthalidmethylester 24 a ausbildete.

Im Falle des 2-(2-Hydroxyethyl)-pyridins wurde im Vergleich zum 2-Phenylethylalkohol eine verstärkte Bindung an das Polymer festgestellt. Aufgrund der Tatsache, daß bei dem Boronophthalidester 36 mit 2-Dimethylaminoethanol als Alkoholkomponente eine intramolekulare koordinative Wechselwirkung der Aminofunktion mit dem Boratom nachgewiesen werden konnte (vgl. Kap. II.3), ist anzunehmen, daß die erhöhte Affinität des 2-(2-Hydroxyethyl)-pyridins auf eine solche zusätzliche Wechselwirkung zurückzuführen ist. Ephedrin und N-Methylephedrin, die erwartungsgemäß eine noch größere Affinität zum Adsorbens aufwiesen, zeigten unter diesen Bedingungen so stark verbreiterte Peaks, daß eine Auswertung der Chromatogramme nicht mehr möglich war.

Bei ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen von Umesterungsreaktionen verschiedener Boronophthalidester konnte gezeigt werden (Kap. II.2), daß katalytische Zusätze von Aminen beschleunigend wirkten. Dieser Einfluß sollte sich bei der Chromatographie in der Weise bemerkbar machen, daß die theo-

retischen Bodenzahlen aufgrund eines beschleunigten Massentransfers zunehmen. Es wurden daher dem Elutionsmittel Acetonitril (0,3 % H_2O) 0,02 mol/l Piperidin bzw. Triethylamin zugesetzt und die bereits aufgeführten Substanzen unter diesen Bedingungen erneut chromatographiert.

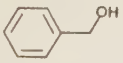
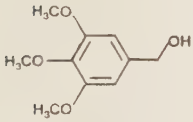
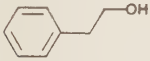
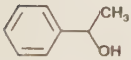
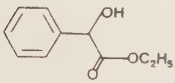
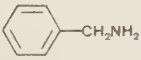
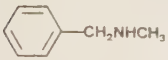
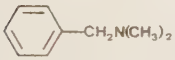
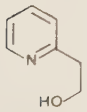
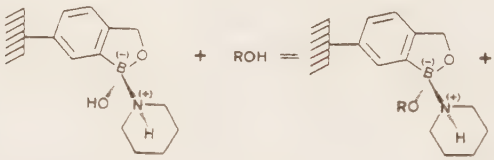
Verbindung	k (N)	0,02 M Piperidin k (N)	0,02 M Triethylamin k (N)
	0,86 (31)	1,29 (67)	0,9 (78)
	0,5 (13)	2,35 (56)	0,7 (42)
	0,81 (25)	1,10 (62)	1,09 (49)
	0,43 (33)	0,77 (61)	0,40 (42)
	1,06 (22)	1,14 (77)	1,29 (64)
	0,28 (29)	0,41 (84)	0,26 (113)
	0,07 (100)	0,58 (52)	0,22 (105)
	0,04 (126)	0,49 (70)	0,2 (125)
	2,99[a] (51)	0,30 (83)	0,20 (84)
	12,4 (22)	0,2 (84)	0,16 (42)
	0,57 (74)	0,01 (101)	0,14 (82)
	8,11 (61)	1,53 (58)	5,72 (40)
	0,24 (47)	0,05 (139)	0,13 (54)

Tabelle 16) Affinitätschromatographie bei Basenzusatz
Fluß: 1 ml/min; Eluens: Acetonitril (0,3 % H_2O); a) (1,3 % H_2O), zu große Peakverbreiterung bei 0,3 % H_2O

Tatsächlich wurde bei der überwiegenden Zahl der Substrate eine Zunahme der theoretischen Bodenzahlen beobachtet (Tab. 16). Dabei zeigte das Piperidin eine geringfügig größere beschleunigende Wirkung als das Triethylamin, was im Einklang mit entsprechenden NMR-spektroskopischen Untersuchungen von Umesterungsreaktionen verschiedener Boronophthalidester steht.

Die gleichzeitig beobachtete Erhöhung der Kapazitätsfaktoren könnte darauf zurückzuführen sein, daß das Substrat bei einer schnelleren Gleichgewichtseinstellung mit einer größeren Zahl von Haftgruppen in Wechselwirkung treten kann. Im Falle des Piperidins, das nachweislich am Boratom des Boronophthalids 10 sowie des Boronophthalidmethylesters 24 a koordinieren kann, könnte man jedoch auch annehmen, daß sich das Gleichgewicht der Veresterungsreaktion durch Adduktbildung gemäß (31) verschiebt, was eine größere Affinität der Alkohole zum Adsorbens zur Folge hätte.



(31)

Mit dieser Annahme wäre jedoch die auch beim Triethylamin beobachtete Erhöhung der Kapazitätsfaktoren nicht vereinbar, da dieses keine Koordinationsfähigkeit besitzt. Es ist daher nicht auszuschließen, daß Triethylamin und Piperidin als Basen wirksam werden und in einem vorgelagerten Gleichgewicht mit einem Alkoholmolekül oder dem Wasser im Elutionsmittel reagieren. Dabei entstehen potentiell koordinationsfähige Anionen (Alkoholate bzw. Hydroxidionen), die ähnlich dem Piperidin eine Gleichgewichtsverschiebung bewirken.

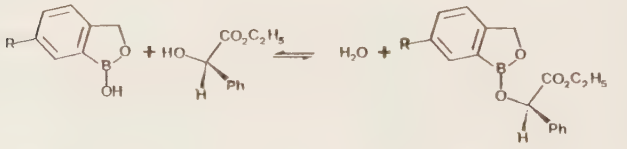
Analog läßt sich die beobachtete Erniedrigung der Kapazitätsfaktoren für die Benzylamine oder das 2-(2-Hydroxyethyl)-pyridin in Gegenwart von Triethylamin und Piperidin erklären. Piperidin konkurriert dabei offensichtlich mit der intermolekularen Koordination der Benzylamine sowie der intramolekularen Koordination des Pyridins im 2-(2-Hydroxyethyl)-pyridin, so daß die Verbindungen in Gegenwart von Piperidin eine geringere Affinität zum Adsorbens aufweisen. Die Tatsache, daß das Triethylamin auch in diesem Fall eine ähnlich starke Wirkung zeigte wie das Piperidin, unterstützt die Annahme, daß auch das Hydroxidion für die beobachteten Effekte verantwortlich sein könnte.

Abschließend sei noch erwähnt, daß Substrate mit anderen funktionellen Gruppen, beispielsweise Benzaldehyd oder Benzoesäuremethylester, keine kovalente Wechselwirkung mit dem Adsorbens zeigten, sondern ähnlich wie Benzol unabhängig vom Elutionsmittel kaum retardiert wurden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das polymergebundene Boronophthalid die erwartete chemoselektive Affinität für Monoalkohole aufwies. Es konnte gezeigt werden, daß diese Affinität auf einer kovalenten Wechselwirkung beruht, die zudem durch einen Zusatz von Basen wie Piperidin oder Triethylamin verstärkt und beschleunigt wurde. In der Reihe Aminoalkohol, Polyol und Monoalkohol wurde eine abnehmende Affinität zum Adsorbens festgestellt.
Amine wurden in Abhängigkeit von ihrer Basenstärke sowie ihrem Substitutionsgrad aufgrund koordinativer Wechselwirkungen mit dem polymergebundenen Boronophthalid verzögert.

II.8 Untersuchungen zur Substratspezifität enzymanaloger Polymere mit Boronophthalid als Haftgruppe

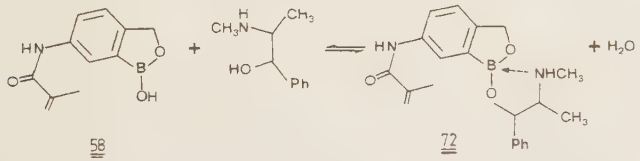
Zum Einsatz des Boronophthalids in der chromatographischen Racemattrennung von Monoalkoholen sollte eine geeignete optisch aktive Monohydroxyverbindung an das polymerisierbare Boronophthalid gebunden werden und anschließend nach der Methode der Templatpolymerisation zur Synthese eines entsprechenden Adsorbens eingesetzt werden. Die Wahl der Matrize fiel auf die leicht zugängliche optisch aktive Mandelsäure, die zunächst durch Umsetzung mit Ethanol zum Mandelsäureethylester 69[131)] an der Carboxylfunktion geschützt wurde. Bei den im nachfolgenden beschriebenen Reaktionen mit Boronophthalid 10 bzw. 5-Methacryloylaminoboronophthalid 58 ergaben sich jedoch erhebliche Probleme, die entstandenen Produkte in reiner Form zu gewinnen. Ausgehend vom Boronophthalid erhielt man das gewünschte Veresterungsprodukt 70 nur durch mehrfache Destillation elementaranalysenrein. Die Verbindung 71, die man bei der entsprechenden Reaktion von 58 mit Mandelsäureethylester erhielt, war allerdings weder im Fall des Racemats noch eines Enantiomeren in reiner Form zugänglich.



10 R = H 69 70 R = H

58 $NHCOC(CH_3)=CH_2$ 71 $NHCOC(CH_3)=CH_2$

Im Gegensatz dazu konnte der Ester des Methacryloylamino-boronophthalids mit Ephedrin in hoher Ausbeute elementaranalysenrein dargestellt werden. Die große Bildungstendenz der Verbindung 72 kann auf eine intramolekulare Koordination der Aminogruppe im Alkoholteil zurückgeführt werden ($\delta^{11}B$: 12,8 ppm), wie bereits für ähnliche Verbindungen literaturmäßig bekannt ist.[132)]

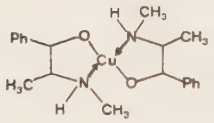


58 72

Das Monomer 72 wurde nun mit Methylmethacrylat und Ethylendimethacrylat völlig analog Polymer P 2 radikalisch copolymerisiert. Nach Zerkleinerung und Waschen des auf diese Weise hergestellten Polymers P 3 wurde die ursprüngliche Matrize (Ephedrin) mit einem 30 proz. Ethanol/Wasser-Gemisch abgespalten. Mit der UV-spektroskopisch bestimmten Konzentration des Ephedrins wurde eine Abspaltrate von 75 Prozent berechnet. ^{1}H-NMR spektroskopisch konnte nachgewiesen werden, daß das Abspaltprodukt ausschließlich aus Ephedrin bestand.

Völlig unerwartet ergab jedoch eine polarimetrische Messung einen Drehwert von $\pm$ 0°. Da D(-)Ephedrin selbst beim Kochen in salzsaurer Lösung nicht racemisiert,[133)] kann dieser Befund nicht auf die vergleichsweise milden Abspaltbedingungen zurückgeführt werden. Vermutlich racemisiert die Matrize bei der Synthese des Polymers unter den Bedingungen der radikalischen Polymerisation, was schon einmal in unserem Arbeitskreis für ein völlig anderes Matrizenmolekül festgestellt wurde.

Einen Hinweis darauf gaben die Untersuchungen von Barton,[134] wonach eine radikalische Polymerisation von Methylmethacrylat durch einen Kupferkomplex des Ephedrins 73 stark beschleunigt wird, obgleich der dafür formulierte Mechanismus die hier beobachtete Racemisierung nicht zu erklären vermag.

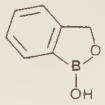


73

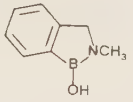
Es ist daher vorgesehen, zum Aufbau eines enzymanalogen Polymers mit Boronophthalid als Haftgruppe eine andere Matrize einzusetzen und die Polymerisation unter milderen Bedingungen, d. h. niedrigere Temperatur und geringere Reaktionszeit auszuführen.

III. Zusammenfassung

Als Haftgruppen für Monoalkohole im enzymanalogen Polymer wurden das Boronophthalid 10 sowie das azaanaloge Boraazaindan 11 untersucht.

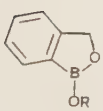


10



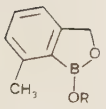
11

Das erstmals dargestellte Boraazaindan 11 setzte sich mit Monoalkoholen oder Diolen unter Ringöffnung zu Phenylboronaten um und stellte damit keinen geeigneten Vertreter zur einfachen kovalenten Wechselwirkung mit Monohydroxyverbindungen dar. Zur Ermittlung des Reaktionsverhaltens von Boronophthaliden gegenüber Monoalkoholen wurden die Boronophthalidester 24 a - e und die 6-Methylboronophthalidester 26 a - e synthetisiert und ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht.



24 a-e

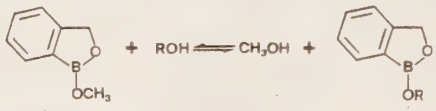
24	a	R = CH_3
24	b	C_2H_5
24	c	$CH(CH_3)_2$
24	d	$CH_2C(CH_3)_3$
24	e	CH_2Ph



26 a-e

26	a	R = CH_3
26	b	C_2H_5
26	c	$CH(CH_3)_2$
26	d	$C(CH_3)_3$
26	e	CH_2Ph

Das Gleichgewicht der Umesterungsreaktion des Boronophthalidmethylesters 24 a mit verschiedenen Alkoholen lag erwartungsgemäß im Falle der sterisch anspruchsvolleren sekundären und tertiären Alkoholen auf der Seite der Edukte.



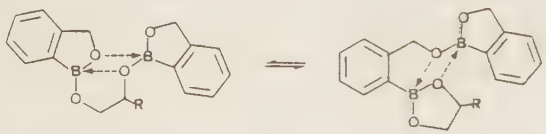
24 a

In Gegenwart katalytischer Mengen Piperidin oder Triethylamin ließen sich die entarteten Umesterungsreaktionen der Ester 24 a - e und 26 a - e mit ihren jeweiligen Alkoholen so weit beschleunigen, daß sie in den Bereich der DNMR-Skala fielen. Die für die einzelnen Ester/Alkohol-Systeme aus temperaturabhängigen Spektren ermittelten $\Delta G^{\ddagger}$-Werte wurden zum Vergleich der Reaktivitäten herangezogen. Erwartungsgemäß waren sterisch anspruchsvollere Ester oder Alkohole weniger reaktiv.

Zur Aufklärung der katalytischen Wirkung des Piperidins wurden das Boronophthalid 10 sowie der Boronophthalidmethylester 24 a mit diesem Amin zur Reaktion gebracht. In beiden Fällen wurde als Hauptprodukt jeweils ein Piperidinaddukt isoliert und in geringerer Ausbeute ein Boronophthalidamid. Damit war es erstmals gelungen, bei einer solchen Umsetzung eindeutig charakterisierbare Produkte zu gewinnen. Die beschleunigende Wirkung des Triethylamins und Piperidins wurde auf eine Basenkatalyse zurückgeführt, die beim Piperidin aufgrund seiner Koordinationsfähigkeit und damit verbundenen räumlichen Nähe zum Reaktionszentrum stärker ausgeprägt ist.

Im Falle des 6-Dimethylaminomethylboronophthalids 38, das in einer 6-stufigen Reaktionsfolge ausgehend von 2,6-Dimethylanilin dargestellt wurde, konnte keine intramolekulare Katalyse nachgewiesen werden.

Bei der Reaktion von zwei Molekülen Boronophthalid 10 mit einem Molekül 1,2- oder 1,3-Diol erhielt man, wie die elementaranalytischen Daten zeigten, die erwarteten Veresterungsprodukte 43 a, 46 a, 47 a und 48 a. Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren der Verbindungen wiesen jedoch in allen Fällen die Signale eines zweiten Isomeren 43 b, 46 b, 47 b und 48 b auf. Das Vorliegen dieser Isomeren in Lösung wurde auf eine intramolekulare Umesterungsreaktion zurückgeführt.



46a R= H
47a CH_3
43a Ph

46b R= H
47b CH_3
43b Ph

Der Anteil der Isomeren b am Gleichgewicht nahm dabei mit zunehmender Raumerfüllung des Restes R im Diolteil zu. Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse ist der Einsatz von 1,2- oder 1,3-Diolen als Matrize zur chiralen Hohlraumprägung mit Boronophthalid als Haftgruppe ungeeignet.

Die Versuche zur Synthese eines polymerisierbaren Derivates des Boronophthalids waren im Fall des 5-Methacryloylaminoboronophthalids 58 erfolgreich. Durch anschließende Veresterung von 58 mit Benzylalkohol erhielt man ein Monomer 67, das zur Einführung der Boronophthalidhaftgruppe in ein makroporöses Polymer diente. Bei der Untersuchung des Polymers hinsichtlich seiner Verwendung zur chemoselektiven Affinitätschromatographie von Monoalkoholen wurde festgestellt, daß die Retardierung dieser Substrate auf einer kovalenten Wechselwirkung mit der polymergebundenen Boronophthalidhaftgruppe beruht. Die Gleichgewichtseinstellung der damit vorliegenden

Veresterungsreaktion konnte durch Zusatz von Piperidin und Triethylamin beschleunigt werden, was im Einklang mit den Untersuchungsergebnissen im niedermolekularen Bereich steht. Prinzipiell eignet sich das Adsorbens zur Trennung von primären und sekundären Aminen, Aminoalkoholen, Mono-, Di- und Polyolen. Über die Anwendungsmöglichkeit des Boronophthalids zur chromatographischen Racemattrennung chiraler Monoalkohole, Aminoalkohole oder Amine kann bislang keine Aussage getroffen werden, da ein in dieser Hinsicht synthetisiertes Monomer 72, das als Matrize optisch aktives Ephedrin enthielt, unter den Polymerisationsbedingungen racemisierte.

IV Experimenteller Teil

1. Apparatives

Schmelzpunktbestimmung:	Schmelzpunkt-Determinator 510 der Fa. Büchi
Kernresonanzspektroskopie:	^{1}H: EM 390 Varian (+ 34° C) TMS als interner Standard
	^{13}C: Varian XL 100 (+ 32° C) TMS als interner Standard, ^{1}H-Breitband entkoppelt, sowie off-Resonanz
	^{11}B: Bruker WH 90 (+ 25° C) ($BF_3 \cdot Et_2O$) als externer Standard
Infrarotspektroskopie:	Perkin-Elmer Typ 257 und 521
Ultraviolettspektroskopie:	Perkin-Elmer Typ 554
Massenspektroskopie:	Varian MAT CH-50
Drehwertbestimmung:	Polarimeter Perkin-Elmer Typ 241 thermostatisierte 1 dm-Zelle
pH-Meter:	Potentiograph E 536 von Metrohm Herisau
Hydrierung:	Laborautoklav 71-500 Fa. F. Berghoff GmbH

Hochdruckflüssigkeits-chromatographie:	1084 B von Hewlett-Packard
Gaschromatographie:	5840 AC von Hewlett-Packard
Dünnschichtchromatographie:	Fertigplatten: Kieselgel 60 F 254 (Merck)
Rektifikation:	Fischer Spaltrohrsystem
Elementaranalysen:	Mikroanalytisches Labor Dr. F. Pascher, Bonn, und Pharmazeutisches Institut der Universität Düsseldorf

2. Lösungsmittel

Ether wurden über KOH vorgetrocknet, bis zur Blaufärbung von Benzophenon über Natrium oder Dri-Na unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und über Molekularsieb 3 Å aufbewahrt.

Kohlenwasserstoffe und chlorierte Kohlenwasserstoffe wurden über Phophorpentoxid in einer Umlaufapparatur getrocknet und abdestilliert.

Benzol und Toluol wurden über Natrium unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und über Molekularsieb 3 Å aufbewahrt.

Für die Polymerisation wurden Acetonitril der Fa. Janssen Pharmazeutika und Benzol über Molekularsieb 3 Å destilliert.

Alle übrigen Lösungsmittel wurden soweit erforderlich destillativ gereinigt.

3. Ausgangssubstanzen

Aldrich: Orthoameisensäuretrimethylester; D,L-Mandelsäure; 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin

BASF: Dimethylamin; 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol

Ega: Natriumcyanoborhydrid; Triphenylmethylphosphoniumbromid; Methacrylsäurechlorid

Fluka: Monomethylamin; 6-Ethyl-2-methylanilin; Ethylendimethacrylat

Janssen: D,L-Ephedrin; Neopentylalkohol

Merck: Methylmethacrylat; 4-Methylacetophenon

Roth: 10 proz.-Palladium auf Aktivkohle

4. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bromierung mit N-Bromsuccinimid (NBS)

1 g der Arylborverbindung wurde in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nacheinander mit der stöchimetrischen Menge an fein gemörsertem NBS und einer Spatelspitze Azobisisobutyronitril (AIBN) versetzt. Unter Bestrahlen mit einer 500 Watt Photolampe wurde das Reaktionsgemisch zum Sieden erhitzt. (Meist setzte die Reaktion unter heftigem Aufschäumen der Lösung bei einer Ölbadtemperatur von 80 - 90 °C schlagartig ein). Zur Vervollständigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten der Lösung wurde das entstandene Succinimid abgetrennt.

5. Synthese und Reaktionsverhalten des 2,3-Dihydro-1-hydroxy-2-methyl-2,1-benzazaborols (Boraazaindan) 11

5.1 Versuche zur Darstellung der Verbindung 11 ausgehend von 2-(2-Tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 15

5.1.1 2-[2-(Brommethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan 16

wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (IV.4) zur NBS-Bromierung aus 2-(2-Tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 15 (Tab. 23) hergestellt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch fraktionierende Destillation über eine silberverspiegelte 10 cm Vigreux-Kolonne. Es wurde eine Ausbeute von 86 % (Lit.[78] 59 %) bezogen auf die eingesetzte Menge des Ausgangsmaterials erzielt und zusätzlich 11 % des Eduktes in reiner Form zurückgewonnen.

5.1.2 2-[2-(Methylaminomethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan 17

wurde nach Grobe-Einsler[78] durch Umsetzung des 2-[2-(Brommethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolans 16 mit kondensiertem Monomethylamin in Benzol dargestellt.

5.1.3 Hydrolyse des 2-[2-(Methylaminomethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolans 17

jeweils 2 g 2-[2-(Methylaminomethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan 17 wurden mit 5 - 50 ml Wasser 2 - 5 h unter Rückfluß gekocht. Versuche zur Abtrennung des Ethylenglykols vom ^{1}H-NMR-spektroskopisch nachweisbaren Produkt blieben jedoch erfolglos. (Extraktion der eingeengten wässrigen Phase mit Chloroform, Ether, Benzol, bei unterschiedlichen pH-Werten, oder säulenchromatographische Aufarbeitung an Kieselgel.)

5.2 Synthese der Verbindung 11 ausgehend von o-Tolylboronsäuredimethylester 18

5.2.1 o-Tolylboronsäuredimethylester 18

20 g (0,17 mol) o-Tolylboronsäure 14 (Tab. 22) wurden mit 72 g (0,7 mol) Orthoameisensäuretrimethylester in 224 g (7 mol) Methanol 10 h unter Rückfluß gekocht. Das Produkt wurde durch Destillation gereinigt.

Ausb.: 25,4 g (91 %)
Sdp: 83 - 85 °C (18 - 19 Torr) Lit:[86] 74 - 5 °C / 9 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 2,35 (s, 3 H, Ar-CH_3)
3,6 (s, 6 H, $B(OCH_3)_2$)
7 - 7,4 (m, 4 H, Ar)

5.2.2 2-(Brommethyl)phenylboronsäuredimethylester 19

16,4 g (0,1 mol) o-Tolylboronsäuredimethylester 18 wurden mit 17,8 g (0,1 mol) N-Bromsuccinimid nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (IV.4) umgesetzt. Nach Abtrennen des ausgefallenen Succinimids wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt im Vakuum destilliert.

Ausb.: 22 g (90 %)
Sdp.: 89 °C (0,8 Torr)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 3,65 (s, 6 H, $B(OCH_3)_2$)
4,6 (s, 2 H, CH_2-Br)
7,1 - 7,4 (m, 4 H, Ar)

$C_9H_{12}BBrO_2$ (242, 92) Ber. C 44,50 H 4,99
Gef. C 44,29 H 4,90

5.2.3 2,3-Dihydro-1-methoxy-2-methyl-2,1-benzazaborol 21

10,2 g (0,042 mol) o-Brommethylphenylboronsäuredimethylester 19 wurden in 100 ml Toluol mit 25 ml (0,56 mol) Monomethylamin 8 h bei 0 °C gerührt. Nach Stehen der Reaktionslösung über Nacht wurde das Monomethylammoniumhydrobromid abgetrennt und das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde bei einer Ölbadtemperatur von 70 - 80 °C und einem Druck von 0,1 - 0,5 Torr destilliert.

Ausb.: 4,5 g (56 %)
Schmp.: 42,5 - 44,5 °C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 2,89 (s, 3 H, N-CH_3)
3,96 (s, 2 H, CH_2-N)
4,05 (s, 3 H, OCH_3)
7,2 - 7,4 (m, 3 H, Ar)
7,7 - 7,85 (m, 1 H, Ar)
C_9H_{12} BNO (161,01) Ber. C 67,14 H 7,51 N 8,70
Gef. C 67,41 H 7,75 N 8,41

5.2.4 2,3-Dihydro-1-hydroxy-2-methyl-2,1-benzazaborol 11

3 g (18,6 mmol) 2,3-Dihydro-1-methoxy-2-methyl-2,1-benzazaborol 21 wurden in 50 ml Wasser 2 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde eingeengt und das entstandene ölige Produkt mit Methylenchlorid am Wasserabscheider gekocht. Nach Einengen der Lösung wurde das ausgefallene Produkt abgetrennt und durch Umkristallisation aus Essigester gereinigt.

Ausb.: 2 g (73 %)
Schmp.: 192 - 195 °C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 2,1 (s, 3 H, N-CH_3)
3,45 (s, 2 H, CH_2-N)
3,5 (s, 1 H, B-OH)
6,95 - 7,16 (m, 1 H, Ar)
7,16 - 7,4 (m, 2 H, Ar)
7,56 - 7,83 (m, 1 H, Ar)

5.2.5 2-(Methylaminomethyl)phenylboronsäuredimethylester 20

1 g (6,2 mmol) 2,3-Dihydro-1-methoxy-2-methyl-2,1-benzazaborol 11 wurde 1 h mit 10 ml Methanol gerührt und anschließend bei Raumtemperatur im Vakuum von überschüssigem Methanol befreit. Der feste farblose Rückstand wurde in n-Pentan gelöst und im Tiefkühlschrank zur Kristallisation gebracht. Obwohl im ^{1}H-NMR-Spektrum nur noch geringe Mengen an cyclischem Monomethylester 21 sichtbar waren, konnte das Produkt bisher nicht analysenrein erhalten werden.

Ausb.: 0,7 g (58 %)
Schmp.: 87 - 90 °C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 2,34 (s, 3 H, N-CH_3)
3,3 (s, 6 H, B-$(OCH_3)_2$)
3,7 (s, 2 H, CH_2-N)
6,2 (br.s, 1 H, NH)
6,85 - 7,05 (m, 1 H, Ar)
7,15 - 7,35 (m, 2 H, Ar)
7,4 - 7,6 (m, 1 H, Ar)

6. Ester des 1,3-Dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborols (Boronophthalid) 10 und 1,3-Dihydro-1-hydroxy-7-methyl-2,1-benzoxaborols (6-Methylboronophthalid) 28

6.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

6.1.1 1,3-Dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborol 10 (Boronophthalid)

wurde durch NBS-Bromierung des o-Tolylboroxins 23 (vgl. allgemeine Arbeitsvorschrift) (IV.4) und anschließende Hydrolyse dargestellt.[89, 90] Das Produkt wurde mit Aktivkohle gereinigt. ^{13}C-NMR (Aceton-d_6) δ = 71,08 ($\underline{C}H_2OB$); 154,74 ($\underline{C}$-CH_2OB); 121,69; 127,35; 130,87; 130,06 (Ar-C).

6.1.2 1,3-Dihydro-1-hydroxy-7-methyl-2,1-benzoxaborol 28 (6-Methylboronophthalid)

wurde durch NBS-Bromierung von 2,6-Dimethylphenylboroxin 31 (vgl. allg. Arbeitsvorschrift IV.4) und anschließende Hydrolyse dargestellt. Das Produkt wurde durch eine Wasserdampfdestillation gereinigt. Ausb.: 34 -56 % (Lit.:[93] 7,4 %) ^{13}C-NMR (Aceton-d_6) δ = 20,15 (C-$\underline{C}H_3$); 70,78 ($\underline{C}H_2OB$); 142,67 ($\underline{C}$-CH_3); 154,81 ($\underline{C}$-CH_2OB); 118,78; 128,16; 131,37 (Ar-C)

6.1.3 Mandelsäureethylester 69

wurde durch Veresterung von Mandelsäure mit Ethanol dargestellt.[131] Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus n-Pentan. Völlig analog wurden die optisch aktiven Mandelsäureethylester synthetisiert.

6.2 Synthese der Ester des Boronophthalids 10 und 6-Methylboronophthalids 28

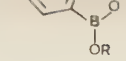
6.2.1 Veresterungsmethoden

A: Stöchiometrische Mengen der Edukte wurden in einem geeigneten Lösungsmittel am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht.

B: wie A, jedoch Alkoholkomponente im Überschuß.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden die Produkte durch fraktionierende Destillation, unter Einsatz einer 10 cm silberverspiegelten Vigreux-Kolonne, oder Umkristallisation gereinigt. Als Nebenprodukt entstand bei der Reaktion - selbst bei Anwendung von Methode B - das Anhydrid des entsprechenden Boronophthalids.

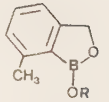
Tabelle 17)



Verbindung (R)	Methode (LM)	Ausb.	Sdp. °C/Torr	Schmp. ° C	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse[a] Ber. / Gef.	C	H	N	B
24 a	B	90	45-46/		$C_8H_9BO_2$	Ber.	64,94	6,13	-	7,31
(-CH_3)	CH_2Cl_2		0,9		(147,97)	Gef.	64,75	6,12	-	7,35
24 b	B	75	53-54/			Lit.[135]				
(-C_2H_5)	Benzol		0,7							
24 c	B	86	49/0,2		$C_{10}H_{13}BO_2$	Ber.	68,24	7,44		
(i-C_3H_7)	Benzol				(176,02)	Gef.	68,46	7,52		
24 d	A	93	55,5-56		$C_{12}H_{17}BO_2$	Ber.	70,63	8,40		
(-$CH_2C(CH_3)_3$)	CCl_4		/0,1		(204,09)	Gef.	70,06	8,35		
24 e	A	81	107-8			Lit.[135]				
(-CH_2Ph)	Benzol		/0,1							
70	A	87	154-55		$C_{17}H_{17}BO_4$	Ber.	68,95	5,79		
(CH(Ph)$CO_2C_2H_5$)	CCl_4		/0,05		(296,13)	Gef.	69,25	5,97	-	7,35
36	A	62	125,5[b]		$C_{11}H_{16}BNO_2$	Ber.	64,43	7,86	6,83	
($CH_2CH_2N(CH_3)_2$)	Benzol		- 128		(205,07)	Gef.	64,33	8,12	6,65	

a) Zur Problematik der Verbrennungsanalyse in Gegenwart von Bor siehe Lit.[136]
b) Umkristallisiert aus Benzol/n-Pentan

6.2.3 Ester des 6-Methylboronophthalids 28
Tabelle 18)



Verbindung (R)	Methode (LM)	Ausb.	Sdp. °C/Torr	Schmp. °C	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse Ber. / Gef.	C	H	B
26 a	B	85	59/1	51,5–	$C_9H_{11}BO_2$	Ber.	66,73	6,84	6,67
(CH_3)	CH_2Cl_2			53,5	(162)	Gef.	66,59	6,87	6,68
26 b	B	95	73/0,8		$C_{10}H_{13}BO_2$	Ber.	68,24	7,44	
(C_2H_5)	$CHCl_3$				(176,02)	Gef.	67,90	7,60	
26 c	B	79	43,5/		$C_{11}H_{15}BO_2$	Ber.	69,52	7,96	
(i-C_3H_7)	Benzol		0,02		(190,05)	Gef.	69,16	7,90	
26 d	B	72		50–53	$C_{12}H_{17}BO_2$	Ber.	70,63	8,40	
(t-C_4H_9)	Benzol				(204,08)	Gef.	70,18	8,19	
26 e	A	75	103–104		$C_{15}H_{15}BO_2$	Ber.	75,67	6,35	
(CH_2Ph)	Benzol		/0,07		(238,05)	Gef.	75,63	6,29	

6.3 ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Ester des Boronophthalids 10 und 6-Methylboronophthalids 28

6.3.1 Phenylboronsäuredimethylester 27[86]

wurde wie o-Tolylboronsäuredimethylester 18 aus der entsprechenden Boronsäure in Methanol unter Zusatz von Orthoameisensäuretrimethylester dargestellt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 3,75 (s, 6 H, $B(OCH_3)_2$)
7,25 - 7,45 (m, 2 H, Ar)
7,5 - 7,7 (m, 2 H, Phenylprotonen orthoständig zum $B(OCH_3)_2$)

6.3.2 Methanol-d_1

wurde aus frisch hergestelltem Natriummethanolat durch stöchiometrischen Umsatz mit schwerem Wasser und Phthalsäuredimethylester nach Mozingo und Folkers[92] erhalten.

6.3.3 Probenbereitung

Zur Aufnahme der NMR-Spektren wurden die Verbindungen unter Stickstoffatmosphäre in $CDCl_3$ gelöst. Nach Zugabe des inneren Standards (TMS) überführte man diese Lösung mit Hilfe einer Spritze in ein NMR-Rohr. Die Meßrohre wurden kurz vorher einem Trockenschrank (Innentemperatur 60 °C) entnommen und bis zur Beendigung des Einfüllvorgangs über eine Pasteur-Pipette mit Stickstoff gespült.

6.3.4 Spektroskopische Daten der Ester des Boronophthalids 10 in $CDCl_3$ (TMS als innerer Standard)

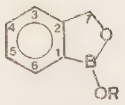


Tabelle 19)

Verbindung (R)	^{1}H-NMR H_7	H_6	(H_3-H_5)	^{13}C-NMR[a] C_2	C_7	$C_3 - C_6$ nicht zugeordnet[b]	Sonstige ^{1}H-NMR	Sonstige ^{13}C-NMR
24 a ($-CH_3$)	5,04	7,70	7,16 - 7,53	153,57	71,21	120,81/126,90/130,27/130,48	OCH_3 3,85	OCH_3 52,39
24 b ($-C_2H_5$)	5,04	7,74	7,15 - 7,6	153,52	71,17	120,80/126,87/130,34/130,43	OCH_2CH_3 1,37; OCH_2CH_3 4,23	OCH_2CH_3, 60,63; OCH_2CH_3 17,35
24 c ($i-C_3H_7$)	5,06	7,75	7,1 - 7,55	153,5	71,14	120,75/126,84/130,46/130,35	$OCH(CH_3)_2$ 1,33; $OCH(CH_3)_2$ 4,8	$OCH(CH_3)_2$ 67,26; $OCH(CH_3)_2$ 24,58
24 d ($-CH_2-C(CH_3)_3$)	5,07	7,78	7,15 - 7,7	153,51	71,05	120,77/126,78/130,39	$OCH_2C(CH_3)_3$ 0,97; $OCH_2C(CH_3)_3$ 3,83	$OCH_2C(CH_3)_3$ 74,76; $OCH_2C(CH_3)_3$ 32,34; $OCH_2C(CH_3)_3$ 26,22
24 e (CH_2Ph)	5,06	7,71	7 - 7,55	153,53	71,30	120,76/126,84/130,35/130,50	CH_2-Ph 5,27	OCH_2 66,63, Ph 126,84, 127,28 128,18
70 ($CHPh-CO_2C_2H_5$)	5,04	7,80	7,0 - 7,7	153,61	71,62	c)	OCH_2CH_3 1,17; OCH_2CH_3 4,17; OCH-Ph 5,95	OCHPh 75,25, C=O 170,52, OCH_2CH_3 61,26, OCH_2-CH_3 14,01 Ph c)
36 ($-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$)	4,95	7,50	7,05 - 7,42	150,81	70,54	120,29/125,66/127,34/130,14	$N(CH_3)_2$ 2,53; OCH_2-CH_2N 3,17; $O-CH_2-CH_2-N$ 4,1	$N(CH_3)_2$ 44,47; OCH_2-CH_2-N 59,91 und 57,68

a) C_1 wegen Quadrupolrelaxation des Bors nicht sichtbar, siehe Lit.[137, 138])

b) Zuordnung nur bei Kenntnis von Fernkopplungen möglich, Lit.[138])

c) Nicht eindeutig zuordnenbar

6.3.5 Spektroskopische Daten der Ester des 6-Methylboronophthalids 28 in $CDCl_3$ (TMS als innerer Standard)

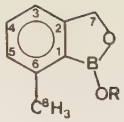


Tabelle 20)

Verbindung (R)	^{1}H-NMR H_7	H_8	(H_3-H_5)	^{13}C-NMR[a] C_2	C_6	C_7	C_8	C_3 - C_5 nicht zugeordnet[b]	Sonstige ^{1}H-NMR	Sonstige ^{13}C-NMR
26 a (CH_3)	5,02	2,5	7 - 7,4	153,46	142,31	70,94	20,16	117,82/127,68/130,64	OCH_3 3,85	OCH_3 52,16
26 b (C_2H_5)	5,0	2,5	7 - 7,4	153,31	142,40	70,95	20,17	117,79/127,65/130,56	OCH_2-CH_3, 1,37; OCH_2CH_3 4,13	OCH_2CH_3 60,34; OCH_2CH_3 17,42
26 c (i-C_3H_7)	5,0	2,51	7 - 7,4	153,16	142,41	70,95	20,01	117,74/127,63/130,46	$OCH(CH_3)_2$ 1,3; $OCH(CH_3)_2$ 4,87	$OC(CH_3)_2$ 67,03 $OC(CH_3)_2$ 24,63
26 d (t-C_4H_9)	5,0	2,5	6,9 - 7,35	152,66	142,47	71,11	19,68	117,65/127,61/130,28	$OC(CH_3)_3$ 1,48	$OC(CH_3)_3$ 74,67 $OC(CH_3)_3$ 30,42
26 e (CH_2Ph)	5,02	2,56	7 - 7,55	153,42	142,39	71,09	20,24	117,82/127,68/130,71	OCH_2-Ph 5,2	OCH_2-Ph 66,63 OCH_2-Ph 126,44, 127,07, 128,15

a) C_1 wegen Quadrupolrelaxation des Bors nicht sichtbar, siehe Lit.[137, 138]

b) Zuordnung nur bei Kenntnis von Fernkopplungen möglich, Lit.[138]

7. Versuche zur Synthese des 1,3-Dihydro-1-piperidino-2,1-benzoxaborols 32

7.1 Umsetzung von Boronophthalid 10 mit Piperidin

7,03 g (52 mmol) Boronophthalid 10 und 4,48 g (53 mmol) Piperidin wurden 16 h in Benzol am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Nach dem Einengen der Lösung fiel ein weißer Feststoff aus, der abgetrennt und aus Benzol/n-Pentan umkristallisiert wurde. Das Filtrat wurde eingeengt und im Vakuum destilliert.

Destillat: 1,3-Dihydro-1-piperidino-2,1-benzoxaborol 32

Ausb.: 2,4 g (23 %)
Sdp.: 64 - 66 °C (0,01 Torr)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,35 - 1,85 (m, 6 H, Piperidin)
3,2 - 3,65 (m, 4 H, Piperidin)
5,05 (s, 2 H, CH_2-OB-Fünfring)
7,1 - 7,5 (m, 3 H, Ar)
7,6 - 7,9 (m, 1 H, Ar)
^{11}B-NMR ($CHCl_3$) δ = 30,8
$C_{12}H_{16}BNO$ (201,1) Ber. C 71,67 H 8,04 N 6,97
Gef. C 71,99 H 8,16 N 6,98

Kristallines Produkt: (1 : 1 Addukt von Boronophthalidanhydrid 34 mit Piperidin) 33

Ausb.: 4,3 g (49 %)
Schmp.: 153, 5 - 154,5 °C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,2 - 1,7 (m, 6 H, Piperidin)
2,75 - 3,05 (m, 4 H, Piperidin)
5,0 (s, 4 H, 2BOCH$_2$-Fünfring)
5,3 (br, 1 H, NH)
6,95 - 7,4 (m, 8 H, Ar)
$C_{19}H_{23}B_2NO_3$ (335,01) Ber. C 68,12 H 6,92 N 4,18
Gef. C 68,16 H 7,17 N 4,18

7.2 Umsetzung des 1,3-Dihydro-1-methoxy-2,1-benzoxaborols (Boronophthalidmethylester) 24 a mit Piperidin

6 g (40 mmol) Boronophthalidmethylester 24 und 4 g (47 mmol) Piperidin wurden in Chloroform umgesetzt. Dabei wurde das bei der Reaktion entstehende Methanol azeotrop abdestilliert. Nach 4 h wurde die Reaktion abgebrochen und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Als Hauptprodukt wurde dabei ein Piperidin-Addukt des Boronophthalidmethylesters isoliert, welches durch Sublimation im Vakuum gereinigt wurde. (Das Produkt war im Unterschied zu den Edukten in Ether unlöslich.) Aus dem öligen Rückstand der Sublimation wurden 0,8 g (10 %) des 1,3-Dihydro-1-piperidino-2,1-benzoxaborols 32 durch Destillation in Vakuum isoliert.

Kristallines Produkt: (1 : 1 Addukt des Boronophthalidmethylesters 24 a mit Piperidin) 35

Ausb.: 6,2 g (67 %)

Schmp.: 111 - 115 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,3 - 1,8 (m, 6 H, Piperidin)
2,6 - 3,0 (m, 4 H, Piperidin)
3,35 (s, 3 H, B-OCH_3)
4,4 (br, 1 H, NH)
5,0 (s, 2 H, $BOCH_2$-Fünfring)
7,05 - 7,4 (m, 3 H, Ar)
7,4 - 7,65 (m, 1 H, Ar)

$C_{13}H_{20}BNO_2$ (233,15) Ber. C 66,98 H 8,65 N 6,01
Gef. C 67,35 H 8,62 N 5,85

8. Synthese und Eigenschaften des 1,3-Dihydro-7-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-2,1-benzoxaborols 38 (6-Dimethylaminomethylboronophthalid)

8.1 Synthese

8.1.1 1,3-Dihydro-7-formyl-1-hydroxy-2,1-benzoxaborol 37 (6-Formylboronophthalid)

21,8 g (0,124 mol) 6-Methylboronophthalidmethylester 26 a wurden mit 44,09 g (0,248 mol) N-Bromsuccinimid nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (IV,4) umgesetzt. Nach Abtrennen des gebildeten Succinimids engte man die Lösung ein und entfernte die noch verbliebenen Lösungsmittelreste durch azeotrope Destillation mit Wasser. Der ölige Rückstand wurde in der Siedehitze in Wasser gelöst und 2 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend filtrierte man die heiße Lösung und ließ das Produkt auskristallisieren. Durch Sublimation bei 0,02 Torr und 50 - 70 °C Ölbadtemperatur erhielt man ein elementaranalytisch reines Produkt.

Ausb.: 11,6 g (58 %)
Schmp.: 147,5 - 148,5 °C

^{1}H-NMR (Acetonitril-d_3) δ = 5,12 (m, 2 H, $BOCH_2$)
7,6 - 8,1 (m, 4 H, 3 H, Ar, 1 H B-OH)
10,05 (s, 1 H, CHO)

^{13}C-NMR (Acetonitril-d_3) δ = 72,33 ($\underline{C}H_2$-OB); 139,29 ($\underline{C}$-CHO); 156,44 ($\underline{C}$-CH_2OB); 197,95 (C-$\underline{C}$HO); 128,5; 132,4; 134,24 (Ar-C)

$C_8H_7BO_3$ (161,95) Ber. C 59,33 H 4,36
Gef. C 59,07 H 4,55

8.1.2 6-Dimethylaminomethylboronophthalid 38

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 2,5 g (15,4 mmol) 6-Formylboronophthalid 37 in 39 ml Methanol wurde nacheinander mit 4,19 g (93,3 mmol) Dimethylamin, 6,15 ml (31 mmol) einer 5 N-methanolischen Salzsäure und 0,68 g (10,9 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Die Lösung wurde 2 h bei 0 ± 5 °C und weitere 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Mit konzentrierter Salzsäure wurde ein pH-Wert von 1 eingestellt und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in möglichst wenig Wasser gelöst und bis zum Erreichen eines pH-Wertes von 8 - 9 mit einer konzentrierten Kaliumhydroxidlösung versetzt. Aus dieser Lösung wurde das Produkt mit Chloroform extrahiert, vom Lösungsmittel befreit, getrocknet und durch Sublimation im Hochvakuum gereinigt.

Ausb.: 1,23 g (42 %)
Schmp.: 49,5 - 50,5 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 2,3 (s, 6 H, $N(CH_3)_2$)
3,7 (s, 2 H, CH_2-N)
5,07 (s, 2 H, $BOCH_2$)
7 - 7,6 (m, 3 H, Ar)
11,2 (s, 1 H, BOH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ = 44,76 ($N(CH_3)_2$); 64,79 (CH_2N);
71,48 (CH_2-OB); 141,48 (C-CH_2N);
154,05 (C-CH_2-OB) 119,95; 125,93;
130,68 (Ar-C)

^{11}B-NMR ($CHCl_3$) δ = 32,5

$C_{10}H_{14}BNO_2$ (191,04) Ber. C 62,87 H 7,39 N 7,33
Gef. C 63,02 H 7,43 N 7,35

8.2 Eigenschaften

8.2.1 Deboronierung von 6-Dimethylaminomethylboronophthalid 38

0,3 g (1,57 mmol) 6-Dimethylaminomethylboronophthalid 38 wurden in 5 ml destilliertem Wasser eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht. Ein Teil der Lösung wurde entnommen, vom Lösungsmittel befreit und ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht. Danach war das Edukt zu 35 % zum 3-Dimethylaminomethylbenzylalkohol deboroniert. Die noch verbliebene Reaktionslösung wurde mit Ether mehrfach extrahiert, die etherische Phase getrocknet und anschließend im Vakuum destilliert. Die Bildung des deboronierten Produktes wurde duch eine Elementaranalyse bestätigt.

$C_{10}H_{15}NO$ (165,24) Ber. 72,69 H 9,15 N 8,48
Gef. 72,39 H 9,34 N 8,26

8.2.2 Versuche zur Veresterung des 6-Dimethylaminomethylboronophthalids 38 mit Methanol

Die Verbindung 38 konnte nach den Methoden A und B nicht verestert werden. Aus Reaktionsansätzen in Methanol, unter Zusatz von Molekularsieb 3 Å oder Orthoameisensäuretrimethylester wurde jeweils das Edukt zurückgewonnen. Umsetzungen in Orthoameisensäuretrimethylester-Methanol-Gemischen führten, besonders in Gegenwart katalytischer Mengen p-Toluolsulfonsäure, zur Deboronierung des Eduktes.

8.2.3 6-(Trimethylammoniomethyl)boronophthalid -iodid 41

0,255 g (1,04 mmol) 6-Dimethylaminomethylboronophthalid 38 wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und nach Versetzen mit 1,9 g (13,4 mmol) Methyljodid 4 Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Das ausgefallene Produkt wurde abgetrennt, mehrfach mit Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausb.: 0,22 g (49 %)
Schmp.: 140 - 143 °C

^{1}H-NMR (Acetonitril-d_3) δ = 3,15 (s, 9 H, $N(CH_3)_3$)
4,7 (s, 2 H, CH_2N)
5,07 (s, 2 H, $BOCH_2$)
7,1 (s, 1 H, B-OH)
7,6 (m, 3 H, Ar)

$C_{11}H_{17}BNO_2I$ (323,98) Ber. C 39,68 H 5,15 N 4.21
Gef. C 39,37 H 5,28 N 4.12

8.2.4 Umsetzung des 6-Dimethylaminomethylboronophthalids 38 mit 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol

0,6 g (3,14 mmol) 6-Dimethylaminomethylboronophthalid 38 wurden mit der äquimolaren Menge (0,33 g) an frisch sublimierten 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol 2 h mit Benzol am Wasserabscheider gekocht. Das Produkt wurde vom Lösungsmittel vollständig befreit und mit 50 ml n-Pentan bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren und Trocknen im Vakuum erhielt man eine Verbindung, die aufgrund der Elementaranalyse einem Kondensationsprodukt aus einem Molekül 38 und Diol entsprach.

Ausb.: 0,76 g (88,5 %)
Schmp.: 64 - 67 °C

^{1}H-NMR[a] ($CDCl_3$) δ = 1,0 (br.s, 6 H, $(C(CH_3)_2)$
2,5 (br.s, 6 H, $N(CH_3)_2$)
3,52 (br.s, 4 H, 2 $BOCH_2$)
3,85 (s, 2H, CH_2-N)
4,9 (br.s, 2H, Ar-CH_2-O)
5,5 (br.s, 1 H, OH)
6,9-7.4 (m, 3 H, Ar-H)

$C_{15}H_{24}BNO_3$ (277,17) Ber. C 65,00 H 8,73 N 5,05
Gef. C 65,05 H 8,95 N 5,17

a) Interpretation s. Kap. II. 4

9. Umsetzung von Boronophthalid 10 mit 1,2- oder 1,3-Diolen im Molverhältnis (2 : 1)

9.1 (R, S)-1-Phenyl-1,2-ethandiol 42

wurde durch Reduktion von D, L-Mandelsäure mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.[109] Das Produkt wurde durch Sublimation (0,1 Torr, 80 °C Ölbadtemperatur) gereinigt.

9.2 Umsetzung des Boronophthalids 10 mit Diolen

In einem typischen Experiment wurden 2,00 g (14.93 mmol) Boronophthalid mit 1.03 g (7.46 mmol) 1-Phenyl-1,2-ethandiol in Toluol am Wasserabscheider gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt 43 aus n-Hexan umkristallisiert. Die analytische Zusammensetzung entsprach der Summenformel $(C_{11}H_{10}BO_2)_{n_1}$ Ber.(Gef.) : C 71,40 (71,52), H 5,46 (5,20) . Aus ^{1}H- und ^{13}C-NMR spektroskopischen Untersuchungen konnte auf die Existenz eines Isomerengleichgewichts in Lösung geschlossen werden.*)

Ausb.: 2,3 g (80 %)
Schmp.: 92,5 - 94,5 °C

* vgl. theoret. Teil

Die Ergebnisse der analogen Umsetzungen mit anderen Diolen sind in Tabelle 21) zusammengefaßt.

Tab. 21) Umsetzung von Boronophthalid mit Ethylenglykol, 1,2-Propandiol sowie 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol im Molverhältnis 2 : 1

Verbindung (Diol)	Ausb.	Sdp. °C/Torr	Schmp. ° C	Summenformel	Elementaranalyse Ber. / Gef. C	H
46	60		119[b]	$C_{16}H_{16}B_2O_4$	65,38	5,49
$HOCH_2CH_2OH$			- 122	(293,94)	65,50	5,52
47	76	147/0,01		$C_{17}H_{18}B_2O_4$	66,30[a]	5,90
$HOCH_2CHCH_3OH$				(307,97)	65,19	6,11
48	84	178-79/		$C_{18}H_{22}B_2O_4$	66,72[a]	6,86
$HOCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$		0,2		(324,02)	67,62	6,78

a) Zur Problematik der Elementaranalyse von Zähölen, siehe Lit.[139]

b) Umkristallisation aus Toluol

10. Synthese arylsubstituierter Brombenzole

10.1 Synthese des 2,6-Dimethylbrombenzol [29]

10.1.1 Kupfer(I)bromid

499 g (2 mol) Kupfer(II)sulfatpentahydrat wurden mit 308 g (3 mol) Natriumbromid unter Erwärmen in 1660 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 126 g (1 mol) Natriumsulfit und Abkühlen im Eisbad wurde das ausgefallene Produkt abgetrennt, mit Wasser mehrfach ausgewaschen und kurze Zeit an der Luft getrocknet.

10.1.2 2,6-Dimethylbrombenzol [29]

242 g (2 mol) 2,6-Dimethylanilin wurden mit 600 ml 48 proz. Bromwasserstoffsäure versetzt und unter kräftigem Rühren im Eisbad abgekühlt. Nach Eintropfen einer Lösung von 138 g (2 mol) Natriumnitrit in 250 ml Wasser, bei einer Innentemperatur von 5 $\pm$ 5 °C, wurde das Reaktionsgemisch portionsweise zu einer heißen Lösung von 158 g (1,1 mol) Kupfer(I)bromid in 160 ml 48 proz. Bromwasserstoffsäure gegeben. Das dabei entstehende wasserdampfflüchtige Produkt wurde während der Umsetzung abdestilliert und nach beendeter Zugabe des Reaktionsgemisches mit Hilfe eines Wasserdampfgenerators aus dem Reaktionsansatz isoliert. Die wässrige Phase des Destillates wurde vom öligen Produkt abgetrennt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 N-Natronlauge (ca. 1000 ml) gewaschen, bis die Waschlösung fast farblos war. Anschließend wurde die etherische Phase bis zur Neutralität mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat

getrocknet. Nach Abtrennen des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt durch Destillation im Vakuum gereinigt.

Ausb.: 180 g (49 %)
Sdp.: 85-87 °C (17 Torr) Lit.[93] 201-202 °C (760 Torr)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 2,38 (s, 6 H, 2 CH_3)
7,1 (s, 3 H, Ar)

10.2 2-Ethyl-6-methylbrombenzol 63

wurde ausgehend von 2-Ethyl-6-methylanilin entsprechend der Vorschrift zur Synthese von 2,6-Dimethylbrombenzol 29 dargestellt.

Ausb.: 37 %
Sdp.: 94 - 96 °C (15 Torr) Lit.[120]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,2 (t, 3 H, $CH_2\underline{CH}_3$ J = 7,5 Hz)
2,39 (s, 2 H, CH_3-Ar)
2,75 (q, 2 H, $\underline{CH}_2CH_3$, J = 7,5 Hz)
6,85 - 7,2 (m, 3H, Ar)

10.3 3-Brom-4-methylacetophenon 59

wurde entsprechend Pearson,[127] durch Bromierung von 4-Methylacetophenon in Gegenwart eines 2,5-fachen molaren Überschusses von Aluminiumtrichlorid erhalten.

10.4 5-Ethyl-2-methylbrombenzol 60

wurde durch Wolff-Kiszner-Reduktion entsprechend einer Vorschrift des Organikums[121] aus 3-Brom-4-methylacetephenon 59 dargestellt.

Ausb.: 80 %
Sdp.: 95-96 °C (15 Torr) Lit.[140] 99-101 °C (14 Torr)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,2 (t, 3 H, $CH_2\underline{CH}_3$, J = 7,5 Hz)
2,38 (s, 3 H, Ar-$C\underline{H}_3$)
2,6 (q, 2 H, $C\underline{H}_2CH_3$, J = 7,5 Hz)
6,9 - 7,25 (m, 2 H, Ar)
7,38 (s, 1 H, Ar)

11. Synthese substituierter Arylboronsäuren

11.1 Tri-n-butylborat

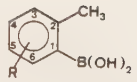
wurde nach Tompkins und Johnson[84] durch Veresterung von Borsäure mit n-Butanol dargestellt.

11.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Arylboronsäuren

24,3 g (1 mol) Magnesiumspäne wurden mit 20 ml einer Lösung von 1 mol Arylhalogenid in 500 ml Tetrahydrofuran zur Reaktion gebracht. (Beim Einsatz von Arylchloriden wurde dies durch Erwärmen und/oder Zugabe von Dibromethan erreicht. Arylbromide benötigten keine weitere Aktivierung.) Die restliche Lösung des Arylhalogenids tropfte man so zu, daß das Lösungsmittel schwach siedete. Nach

beendetem Zutropfen ließ man noch 1,5 h weiterreagieren und kühlte dann auf Raumtemperatur ab. Nach Abtrennen der unumgesetzten Magnesiumspäne verdünnte man die Lösung auf das doppelte Volumen und tropfte sie zu einer auf - 65 °C gekühlten Lösung von 1,5 mol Tri-n-butylborat in 500 ml Tetrahydrofuran. Dabei wurde durch Regulierung der Eintropfgeschwindigkeit und Kühlung die Innentemperatur auf - 65 $\pm$ 5 °C konstant gehalten. Man ließ über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur kommen und hydrolysierte anschließend bei einer Innentemperatur von 0 $\pm$ 5 °C durch portionsweise Zugabe von 250 ml Wasser, 150 ml 10 proz. Schwefelsäure und nochmals 300 ml Wasser. Kurzzeitige Erwärmung des Reaktionsgemisches auf 30 °C erleichterte die anschließende Filtration. Die etherische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen. Nach Einengen der Lösung entfernte man das bei der Hydrolyse entstandene n-Butanol durch azeotrope Destillation mit Wasser. Sobald der Siedepunkt des Destillats dem des reinen Wassers entsprach, dekantierte man die heiße Lösung vom meist öligen Rückstand. Das aus der wässrigen Lösung beim Abkühlen ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und getrocknet. Der ölige Rückstand wurde solange auf diese Weise behandelt, bis aus den abgekühlten, zuletzt eingeengten Lösungen kein Produkt mehr ausfiel. Die Darstellung der Boroxine aus den entsprechenden Boronsäuren erfolgte entweder durch Trocknen im Vakuum über Phosphorpentoxid (Temp.: 50 - 70 °C) oder durch azeotrope Destillation mit Tetrachlorkohlenstoff und anschließende Kristallisation.

Tab. 22: Synthese von Arylboronsäuren



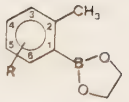
Verbindung R	Ausb.	Umkristallisiert aus	Schmp. °C	^{1}H-NMR (Lösungsmittel)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse Ber. / Gef.	C	H
14[a] 6 - H	62	CCl_4/Et_2O	165	($CDCl_3$) δ= 2,77 (s, 3 H, CH_3) 7,1 - 7,5 (m, 3 H, Ar) 8,1 - 8,3 (m, 1 H, Ar)		Lit.[141, 93]		
64 6-(C_2H_5)	75	H_2O	100 - 101,5	(Aceton-d_6) δ= 1,17 (t, 3H, CH_3-CH_2, J = 7,5 Hz) 2,3 (s, 3 H, CH_3) 2,62 (q, 2 H, CH_2CH_3, J = 7,5 Hz) 6,8 - 7,2 (m, 5 H, 3 H Ar und 2 H $B(OH)_2$)	$C_9H_{13}BO_2$ (164,01)	65,91 65,66	7,99 8,00	
61[a] 5-(C_2H_5)	60	H_2O[b]	121,5 - 122	($CDCl_3$) δ= 1,3 (t, 3H, CH_3 CH_2 J = 7,5 Hz) 2,7 (q, 2 H, CH_3 CH_2 J = 7,5 Hz) 2,83 (s, 3 H, CH_3) 7,05-7,35 (m, 2 H, Ar) 8,07 (s, 1 H, Ar)	$C_{27}H_{33}B_3O_3$ (437,99)	74,04 74,33	7,59 7,91	
31 6-(CH_3)	76	Benzol/ n-Heptan	125[c] - 130	($CDCl_3$) δ= 2,3 (s, 6 H, $2CH_3$) 6,2 (s, 2 H, $B(OH)_2$) 6,8-7,2 (m, 3 H, Ar)		Lit.[93]		

a) Charakterisierung als trimeres Anhydrid (Boroxin)
b) Beim Trocknen im Vakuum bereits Anhydridisierung
c) Zur Problematik der Schmelzpunktbestimmung bei Boronsäuren vgl. Lit.[93]

12. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 2-Aryl-1,3,2-dioxaborolanen (Arylboronsäureethylenglykolestern)

Die entsprechenden Arylboronsäuren wurden mit einem geringfügigen Überschuß an Ethylenglykol in Toluol am Wasserabscheider gekocht. Nach beendeter Reaktion trennte man unumgesetztes Ethylenglykol durch azeotrope Destillation mit Toluol ab und engte die Lösung ein. Die Reinigung der Produkte erfolgte durch Destillation im Vakuum.

Tab. 23: Synthese von Arylboronsäureethylenglykolestern



Verbindung R	Ausb.	Sdp. °C	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse Ber. / Gef.	C	H
15 6-H	95	56-58 /0,025	δ = 2,5 (s, 3 H, CH_3) 4,25 (s, 4 H, CH_2-CH_2) 7 - 7,5 (m, 3 H, Ar) 7,7 - 7,9 (m, 1 H, Ar)		Lit.[79]		
65 6-(C_2H_5)	61	86,5-87 /0,3	δ = 1,2 (t, 3H, CH_2-CH_3, J = 7,5) 2,4 (s, 3 H, CH_3) 2,7 (q, 2 H, CH_2CH_3, J = 7,5) 4,2 (s, 4 H, CH_2CH_2) 6,85 - 7,3 (m, 3 H, Ar)	$C_{11}H_{15}BO_2$ (190,05)	Ber. Gef.	69,52 69,62	7,96 8,20
62 5-(C_2H_5)	77	70/ 0,1	δ = 1,2 (t, 3H, CH_2 CH_3, J = 7,5 Hz) 2,5 (s, 3 H, CH_3) 2,6 (q, 2 H, CH_2CH_3, J = 7,5 Hz) 4,25 (s, 4 H, CH_2CH_2) 7 - 7,25 (m, 2 H, Ar) 7,65 (s, 1 H, Ar)	$C_{11}H_{15}BO_2$ (190,05)	Ber. Gef.	69,52 69,78	7,96 8,24

13. Versuche zur Synthese von Vinylboronophthaliden

13.1 Versuche zur Synthese von 5-Vinylboronophthalid ausgehend von o-Formylboronophthalid 37 durch Wittig-Reaktion

13.1.1 Natriummethanolatmethode

2 g (12,3 mmol) 6-Formylboronophthalid 37 wurden bei Raumtemperatur mit 10 ml Methanol verestert. Zur Entfernung des Reaktionswassers wurden 3 g Molekularsieb 3 Å zugesetzt. Nach 2 h wurde das Molekularsieb abfiltriert, mehrfach mit Methanol extrahiert und die Extrakte zusammen mit dem Filtrat (insgesamt 20 ml Lösung) in einen Tropftrichter überführt. 0,36 g (16 mmol) Natrium wurden in 10 ml Methanol gelöst, im Eisbad gekühlt und mit 4,4 g (12,3 mmol) Triphenylmethylphosphoniumbromid versetzt. Nach 15 min tropfte man die Lösung des Esters zu und ließ anschließend noch 2 h bei Raumtemperatur rühren. Man befreite das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel und untersuchte den Rückstand ^{1}H-NMR-spektroskopisch. Danach hatte sich der Aldehyd nicht umgesetzt. Versuche mit reinem 6-Formylboronophthalidmethylester, einem 6-Formylboronophthalidester/Ylid Verhältnis von 1 : 2 oder höherer Temperatur (70 °C) führten zum gleichen Ergebnis.

13.1.2 Natriumhydridmethode

0,88 g (5,4 mmol) 6-Formylboronophthalid 37 und 0,93 g (5,4 mmol) 4-Biphenylalkohol wurden in Benzol am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde unumgesetztes 37 bei 60 - 80 °C und 0,1 Torr absublimiert. Der Rückstand (1,5 g) erwies sich ^{1}H-NMR spektroskopisch als 6-Formylboronophthalidbiphenylester.

^{1}H-NMR (Aceton-d_6) δ = 5,3 (s, 2 H, $BOCH_2$)
7,2 - 8 (m, 13 H, Ar-H)
10,7 (s, 1 H, CHO)

0,12 g (4,8 mmol) Natriumhydrid (von Mineralöl durch Waschen mit n-Pentan befreit) wurden mit 2,5 ml Dimethylsulfoxid versetzt und 20 min. auf 70 °C erwärmt. Anschließend kühlte man im Eisbad und setzte 1,7 g (4,8 mmol) Triphenylmethylphosphoniumbromid in 10 ml Dimethylsulfoxid zu. Man ließ 20 min. bei Raumtemperatur rühren und tropfte eine Lösung von 1,5 g des 6-Formylboronophthalidbiphenylesters zu. Nach 24 h Rühren bei 80 °C konnte ^{1}H-NMR-spektroskopisch keine Umsetzung festgestellt werden.

13.1.3 1.3-Dihydro-1-ethoxy-7-formyl-2,1-benzoxaborol 53

2 g (12,3 mmol) 6-Formylboronophthalid 37 wurden bei Raumtemperatur mit 5,6 g (0,12 mol) wasserfreiem Ethanol in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4) verestert. Zur Entfernung des Reaktionswassers setzte man 30 g Molekularsieb 3 Å zu. Nach beendeter Reaktion, erkennbar daran, daß kein CCl_4-unlösliches 6-Formylboronophthalid 37 mehr vorhanden war, wurde das Molekularsieb abgetrennt, und die Lösung vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde durch Sublimation bei Raumtemperatur und 0,1 - 0,3 Torr gereinigt.

Ausb.: 1,4 g (60 %)
Schmp.: 56,5 - 58 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,33 (t, 3 H, $BOCH_2C\underline{H}_3$ J = 7,2 Hz)
4,19 (q, 2 H, $BOC\underline{H}_2CH_3$ J = 7,2 Hz)
5,15 (s, 2 H, $BOCH_2$ - Fünfring)
7,55 (m, 2 H, Ar-H)
7,8 - 8,1 (m, 1 H, Ar-H)
10,6 (s, 1 H, CHO)

$C_{10}H_{11}BO_3$ (190,01) Ber. C 63,21 H 5,84
Gef. C 62,68 H 5,81

13.1.4 1,3-Dihydro-7-formyl-1-neopentyloxy-2,1-benzoxaborol 55

2,50 g (15,4 mmol) 6-Formylboronophthalid 37 wurden mit 1,36 g (15,4 mmol) Neopentylalkohol in Tetrachlorkohlenstoff 3 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt im Vakuum bei einer Ölbadtemperatur von 130 °C und 0,3 Torr einer Feststoffdestillation unterworfen.

Ausb.: 2,5 g (71 %)
Schmp.: 55 - 58 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,0 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$)
3,9 (s, 2 H, $\underline{CH_2}$-$C(CH_3)_3$)
5,15 (s, 2 H, $BOCH_2$)
7,5 - 7,7 (m, 2 H, Ar)
7,85 - 8,1 (m, 1 H, Ar)
10,6 (s, 1 H, CHO)

$C_{13}H_{17}BO_3$ (232,09) Ber. C 67,28 H 7,38
Gef. C 67,18 H 7,52

13.2 Versuche zur Synthese des 5-Vinylboronophthalids ausgehend von 2-(5-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 62

13.2.1 Doppelte NBS-Bromierung des 2-(5-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolans 62

7,14 g (38 mmol) 2-(5-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 62 wurden mit 13,38 g (75 mmol) N-Bromsuccinimid entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Nach Abtrennen des Succinimids wurde des Reaktionsprodukt vom Lösungsmittel befreit und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 12,6 g eines

gelben Öls, das ^{1}H-NMR-spektroskopisch dem Produkt entsprach, bisher aber noch nicht kristallisiert werden konnte. Für weitere Untersuchungen wurde das Produkt in 130 ml Ether gelöst und im Tiefkühlschrank aufbewahrt.

^{1}H-NMR (CCl_4) δ = 2,03 (d, 3 H, CHBrC<u>H</u>$_3$, J = 7,5 Hz)
2,49, 2,5, 2,55, 2,96, 4,3 jeweils kl. s, Verunreinigung
4,35 (s, 4 H, CH_2-CH_2)
4,78 (s, 2 H, CH_2Br)
5,09 (q, 1 H, <u>CH</u>Br-CH_3, J = 7,5 Hz)
7,2 - 7,85 (m, 3 H, Ar)

13.2.2 <u>Versuche zur Eliminierung mit Chinolin</u>

100 ml der Eduktlösung aus Versuch 13.2.1 (28 mmol) wurden vom Lösungsmittel befreit und 0,5 h mit 20 ml (0,11 mol) frisch destilliertem Chinolin bei 120 °C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 500 ml Eiswasser gegossen, mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert (pH 1) und mit Ether extrahiert. Nach dem Einengen der etherischen Phase verblieb ein öliger Rückstand (1,7 g; 40 %) der mit heißem Wasser extrahiert wurde. Durch Kochen über Aktivkohle und Aufkonzentrieren der Lösung erhielt man geringe Mengen (2 %) eines einheitlichen Produktes, das ^{1}H-NMR-spektroskopisch als 5-Vinyl-2-tolylboronsäure <u><u>66</u></u> identifiziert wurde.

^{1}H-NMR (Aceton-d_6) δ = 2,45 (s, 3 H, Ar-CH_3)
AMX-Spektrum der Vinylgruppe
δ_A = 5,1 δ_M = 5,7, δ_X = 6,68
$^3J_{AM}$ = 1,5 Hz, $^3J_{AX}$ = 10,5 Hz, $^3J_{MX}$ = 18 Hz
A'M'X'-Spektrum des Aromaten,
$\delta_{A'}$ = 7,1, $\delta_{M'}$ = 7,33; $\delta_{X'}$ = 7,68
$J_{A'M'}$ = 7,5 Hz, $J_{M'X'}$ = 1,5 Hz,
7,05 (s, 2 H, $B(OH)_2$)

13.2.3 Versuche zur Eliminierung mit Kaliumtertiärbutylat

10 ml der Eduktlösung aus Versuch 13.2.1 (2,8 mmol) wurden vom Lösungsmittel befreit und mit 0,41 g (3,6 mmol) Kaliumtertiärbutylat, 1,5 ml t-Butanol und 11 ml Ether versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 0,5 h bei 60 °C, 1 h bei 80 °C und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Unlösliche Produkte wurden abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen zufolge bestand das Reaktionsgemisch weitgehend aus unumgesetztem Ausgangsmaterial.

13.2.4 Versuche zur Eliminierung mit 1,8-Bis-(dimethylamino)naphthalin (Proton Sponge)

10 ml der Eduktlösung aus Versuch 13.2.1 (2,8 mmol) wurden vom Lösungsmittel befreit, in 15 ml Benzol gelöst und mit einer Lösung von 0,61 g (2,8 mmol) Proton Sponge in 15 ml Benzol versetzt. (Dabei trat anfangs eine Tieforangefärbung der Lösung auf, die bald in grün und zuletzt in gelb umschlug.) Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Abtrennen des ausgefallenen Proton Sponge-Hydrobromids (50 mg feiner weißer Niederschlag) ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht. Anstelle des gewünschten Produktes wurde weitgehend unumgesetztes Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Zusätzliches Kochen der Lösung unter Rückfluß (13 h) führte zu keiner Steigerung des Umsatzes.

13.3 Versuche zur Synthese des 6-Vinylboronophthalids ausgehend von 2-(6-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 65

13.3.1 Doppelte NBS-Bromierung des 2-(6-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolans 65

10,96 g (58 mmol) 2-(6-Ethyl-2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 65 und 21 g (0,12 mol) N-Bromsuccinimid wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurde das Succinmid abgetrennt und die Reaktionslösung ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht.

^{1}H-NMR (CCl_4) δ = 2,0 (d, 3 H, CHBr-C<u>H</u>$_3$, J = 7,5 Hz)
2,37, 2,5, kleine s, Verunreinigung
4,4 (s, 4 H, CH_2-CH_2)
AB-Spektrum des CH_2Br, δ_A = 4,92, δ_B = 4,43, J_{AB} = 10,5 Hz
5,75 (q, 1 H, -C<u>H</u>Br-CH_3, J = 7,5 Hz)
7,05 - 7,6 (m, 3 H, Ar)

13.3.2 Eliminierungsversuche mit 1,8-Bis-(dimethylamino)-naphthalin (Proton Sponge)

Reaktionsbedingungen analog 13.2.4 führten nach 29 h Reaktionsdauer zu einem Umsatz von 30 %, doch konnte eine Oligomerisierung der Vinylverbindung nicht verhindert werden. Variation der Reaktionsparameter (Lösungsmittelpolarität, Reaktionsdauer, Temperatur, Überschuß Proton Sponge, Zusatz von Polymerisationsinhibitor) blieben erfolglos.

14. Synthese des 1,3-Dihydro-1-hydroxy-6-methacryloylamino-2,1-benzoxaborols 58 (5-Methacryloylaminoboronophthalid)

14.1 1,3-Dihydro-1-hydroxy-6-nitro-2,1-benzoxaborol (5-Nitroboronopthalid) 56

125 ml (2,75 mol) rauchende Salpetersäure wurden bei (-45) bis (-40) °C portionsweise mit 20 g (0,15 mol) Boronophthalid 10 versetzt. Nach 1 h Rühren bei -40 °C wurde die Reaktionslösung auf 2 l Eiswasser gegossen und erneut 2 h gerührt. Das ausgefallene gelbe Produkt wurde abgetrennt, mit Waser säurefrei gewaschen und anschließend bei 40 °C im Vakuum über Phosporpentoxid getrocknet.

Ausb.: 22,8 g (85 %)

Schmp.: 182 - 185 °C (aus 25 %igem Ethanol)
(Lit.[97] 203 - 6 °C aus H_2O)

^{1}H-NMR (Acetonitril-d_3) δ = 5,1 (s, 2 H, $C\underline{H}_2$-O)
6,95 (s, 1 H, B-O$\underline{H}$)
AMX-System der Arylprotonen:
δ_A = 7,6,
δ_M = 8,3, δ_X = 8,5; J_{AM} = 9 Hz,
J_{MX} = 3 Hz

14.2 1.3-Dihydro-6-amino-1-hydroxy-2,1-benzoxaborol (5-Aminoboronopthalid) 57

2,5 g (14 mmol) 5-Nitroboronophthalid 56 wurden in 125 ml Essigester mit 0,29 g 10 proz. Pd auf Aktivkohle 2 h unter 16 bar Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgur filtriert, mit 70 ml Essigester nachgewaschen und bis zur weiteren Umsetzung im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Die Reinheit des Produktes wurde ^{1}H-NMR-spektro-

skopisch und dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Essigester) nachgewiesen.

^{1}H-NMR (Acetonitril-d_3) δ = 4,1 (s, 2 H, NH_2)
4,9 (s, 2 H, OCH_2)
6,45 (s, 1 H, B-OH)
AMX-System der Arylprotonen:
δ_A = 6,75,
δ_M = 6,92, δ_X = 7,1, J_{AM} = 2,8 Hz, J_{AX} = 8,6 Hz

14.3 5-Methacryloylaminoboronophthalid 58

4,16 g (28 mmol) 5-Aminoboronophthalid 57 und 3,22 g (32 mmol) Triethylamin wurden in 575 ml Essigester gelöst und unter Rühren während 1,5 h bei einer Innentemperatur von 0 bis -5 °C mit einer Lösung von 3,34 g (32 mmol) Methacrylsäurechlorid in 48 ml Essigester versetzt. Nach weiteren 0,5 h wurde das entstandene Ammoniumsalz abgetrennt und die verbliebene Lösung bei Raumtemperatur vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde aus 650 ml Wasser umkristallisiert und über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet.

Ausb.: 4,28 g (70 % bez. auf 5-Nitroboronophthalid)

Schmp.: 171,5 - 174 °C (Wasser)

^{1}H-NMR (Dimethylsulfoxid-d_6) δ= 2,0 (s, 3 H, CH_3)
5,0 (s, 2 H, O-CH_2)
5,5 (m, 1 H, Vinyl H trans zu C = O)
5,85 (m, 1 H, Vinyl H cis zu C = O)
AMX-System der Arylprotonen
δ_A = 7,35; δ_M = 7,72; δ_X = 8,13;
J_{AM} = 9 Hz, J_{MX} = 3 Hz
9,2 (s, 1 H, B-OH)
9,85 (br.s, 1 H, NH)

^{13}C-NMR (Dimethylsulfoxid-d_6) δ= 18,74 ($\underline{C}H_3$-Vinyl), 69,64 (BO$\underline{C}H_2$);
119,58 (Vinyl $\underline{C}H_2$), 137,63 (Ar$\underline{C}$-N),
140,28 (Vinyl $\underline{C}$-C=O);
148,80 (Ar$\underline{C}$-CH_2OB), 166,52 ($\underline{C}$=O);
121,08, 122,17, 123,38 (Ar)

$C_{11}H_{12}B\,N\,O_3$ (217,13) Ber. C 60,88 H 5,57 N 6,45
Gef. C 60,25 H 5,44 N 6,28

15. Synthese von Estern des 5-Methacryloylaminoborono-phthalids 58

15.1 5-Methacryloylaminoboronophthalidbenzylester 67

5,105 g (23,5 mmol) 5-Methacryloylaminoboronophthalid 58 und 2,540 g (23,5 mmol) frisch destillierter Benzylalkohol wurden exakt eingewogen und mit 300 ml Benzol 5 h am Wasserabscheider gekocht. Man engte die Lösung ein und entfernte den Rest des Lösungsmittels durch Trocknen an der Ölpumpe. Das Produkt wurde aus Toluol umkristallisiert.

Ausb.: 6,2 g (87 %)
Schmp.: 110 - 112 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 1,98 (s, 3 H, CH_3)
5,01 (s, 2 H, OCH_2-Fünfring)
5,20 (s, 2 H, OCH_2)
5,38 (s, 1 H, 1 Vinyl H trans zu C=O)
5,75 (s, 1 H, 1 Vinyl H cis zu C=O)
7,1 - 7,5 (m, 2 H, Ar und 1 H, NH)
7,6 - 7,92 (m, 6 H, Ar)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ = 18,69 (Vinyl CH_3), 66,61 ($O\underline{C}H_2$-Ph),
71,16 (B-$O\underline{C}H_2$-Fünfring),
119,72 (Vinyl $\underline{C}H_2$), 136,84 ($OCH_2\underline{C}$Ph),
138,99 (N-$\underline{A}$r), 140,54 (Vinyl $\underline{C}$-C=O),
149,42 ($\underline{C}$-CH_2OB), 166,69 ($\underline{C}$=O),
(nicht zugeordnet 121,23; 121,95;
123,63; 126,83; 127,31; 128,18)

$C_{18}H_{18}B\,N\,O_3$ (307,16) Ber. C 70,39 H 5,91 N 4,56
Gef. C 70,02 H 6,08 N 4,80

15.2 Versuche zur Veresterung des 5-Methacryloylamino-boronophthalids 58 mit Mandelsäureethylester 69

2 g (9 mmol) 5-Methacryloylaminoboronophthalid 58 wurden mit 2,2 g (12 mmol) D,L-Mandelsäureethylester, 150 ml Methylenchlorid und 55 g Molekularsieb 4 Å versetzt. Nach Auflösung der Edukte wurde das Trockenmittel abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde zur Entfernung des überschüssigen Mandelsäureethylesters mit 100 ml Portionen n-Pentan bis zur Verfestigung des Produktes extrahiert. Versuche, die Verbindung durch Umkristallisation zu reinigen, blieben erfolglos.

^{1}H-NMR (Benzol-d_6) δ = 0,85 (t, 3 H, $\underline{CH_3}$-CH_2, J = 7,5 Hz)
1,9 (s, 3 H, Vinyl-CH_3)
3,9 (q, 2 H, CH_3-$\underline{CH_2}$, J = 7,5 Hz)
4,66 (s, 2 H, $BOCH_2$)
5,05 (kleines s, Verunreinigung)
5,11 (s, 1 H, Vinyl-H trans zu C=0)
5,7 (s, 1 H, Vinyl-H cis zu C=0)
6,08 (s, 1 H, $\underline{CH}$-OB)
6,86 (d, 1 H, Ar-H, J = 9 Hz)
7 - 7,3 (m, 3 H, Ar-H)
7,6 - 7,8 (m, 3 H, Ar-H)
7,9 (s, 1 H, NH)
8,2 (dd, 1 H, J=9 Hz und 1,5 Hz)

Versuche, das entsprechende optisch aktive Produkt durch Veresterung mit L (+) bzw. D (-) Mandelsäureethylester darzustellen, führten zu einem ^{1}H-NMR-spektroskopisch identischen Produkt, das jedoch bisher nicht in elementaranalysenreiner Form isoliert werden konnte.

15.3 5-Methacryloylaminoboronophthalidephedrylester 72

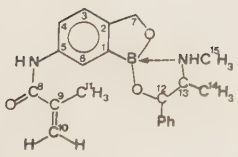
5 g (23 mmol) 5-Methacryloylaminoboronophthalid 58 wurden zusammen mit 3,81 g (23 mmol) D(-)l-Ephedrin in 500 ml absolutem Methylenchlorid 2 h bei Raumtemperatur über Molekularsieb 3 Å aufbewahrt. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Filtrat auf 1/10 des Volumens eingeengt. Durch Eintropfen dieser Lösung in n-Pentan wurde das Produkt ausgefällt.

Ausb.: 7,6 g (91 %)

Schmp.: 140 °C Zers. (Benzol/n-Pentan)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 14,1 ($CHCl_3$, C = 0,347)

^{1}H-NMR (Acetonitril-d_3) δ = 0,8 (d, 3H, CH-C<u>H</u>$_3$, J = 7 Hz)
2,04 (s, 3 H, NCH_3)
2,1 (s, 3 H, Vinyl-CH_3)
3,2 - 3,65 (m, 1 H, C<u>H</u>-CH_3)
4,68 (br, 1 H, N<u>H</u>-CH_3)
4,8 (s, 2 H, CH_2OB)
5,1 (d, 1 H, J = 6 Hz, BOC<u>H</u>-CHN)
5,42 (m, 1 H, Vinyl H trans zu C=O)
5,8 (m, 1 H, Vinyl H cis zu C=O)
AMX-System der Arylprotonen
δ_A = 7,1, J_{AM} = 9 Hz; δ_M = 7,56
J_{AM} = 9 Hz, δ_X = 7,8, J_{MX} = 2 Hz
7,2 - 7,45 (m, 5 H des Ar)
8,55 (s, 1 H, NH-C=O)



C_2:	146,51	C_{12}:	77,53
C_5:	141,13	C_{13}:	60,22
C_7:	70,67	C_{14}:	12,35
C_8:	167,01	C_{15}:	31,61
C_9:	140,46		
C_{10}:	119,10	Sonstige:	120,64; 120,79; 121,90; 126,48; 127,09; 127,94
C_{11}:	18,77		

^{11}B-NMR ($CHCl_3$) δ = 12,8 ppm

$C_{21}H_{25}BN_2O_3$ (364,25) Ber. C 69,23 H 6,93 N 7,69
Gef. C 69,42 H 6,94 N 7,48

16. Polymere

16.1 Darstellung der Polymere

Die Zusammensetzung der einzelnen Polymerisationsansätze geht aus Tab. 24) hervor. Als Radikalstarter wurde jeweils 1 Gewichtsprozent des polymerisierbaren Anteils Azo-bis-isobutyronitril (AIBN, Umkristallisation aus Ether) zugesetzt. Das Copolymer Methylmethacrylat (MMA) (Sdp. 54,5 - 55 °C, 160 torr) und der Vernetzer Ethylendimethacrylat (EDMA) (Sdp. 80 °C, 0,8 Torr) wurden direkt vor der Verwendung durch Destillation über eine kurze Kolonne gereinigt.

Die Polymerisationslösungen wurden unter Stickstoffatmosphäre in dickwandige Glasampullen eingefüllt, mit flüssigem Stickstoff gekühlt und evakuiert. Durch langsames Erwärmen auf Raumtemperatur wurden restliche Spuren von

Polymer	Monomer 67	Monomer 72	Comonomer MMA	Vernetzer EDMA	Inertlösungsmittel Benzol	Inertlösungsmittel Acetonitril
P 1	0,69			24,23	29,36	11,00
	(3)			(97)		
	[0,09]			[4,91]		
P 2	5,34		7,97	12,64	11,50	10,37
	(20)		(30)	(50)		
	[0,67]		[3,07]	[2,46]		
P 3		5,30	7,99	13,23	11,42	10,02
		(20)	(30)	(50)		
		[0,55]	[3,01]	[2,52]		

Tab. 24) Zusammensetzung der Polymere, Gramm-Einwaage (Gewichtsprozent bezogen auf polymerisierbaren Anteil, gerundete Zahlen) [mmol/g Polymer]
MMA: Methylmethacrylat
EDMA: Ethylendimethacrylat

Sauerstoff entfernt. Man belüftete die Ampulle mit Stickstoff und kühlte erneut ab. Insgesamt wurden die Polymerisationsgemische dreimal auf diese Weise behandelt, anschließend mit flüssigem Stickstoff abgekühlt und unter leichtem Vakuum mit Hilfe eines Gebläsebrenners zugeschmolzen. Man polymerisierte nacheinander 3 d bei 40 °C, 2 d bei 50 °C und 1 d bei 70 °C. Es entstanden in allen Fällen feste Polymere, die entweder durchscheinend (P 3) oder kreidig weiß (P 1 und P 2) aussahen.

16.2 Zerkleinerung der Polymere

Die lösungsmittelfeuchten Polymere wurden mit einer Schlagwerksmühle (Janke & Kunkel, Ika-Werk, Typ A 10, 20.000 UpM) grob zerkleinert, anschließend gemörsert und auf einem Prüfsiebsatz (nach DIN 4188, Firma Siebtechnik) und einer Siebmaschine (Firma Retch, Typ RV) in die Siebfraktion < 32 µm, 32 - 45 µm, 45 - 63 µm und 63 - 125 µm unterteilt. Siebfraktionen 125 m wurden erneut gemörsert und gesiebt.

16.3 Untersuchung der Polymere

16.3.1 Aufarbeitung des Polymeransatzes - Polymer P 1 -

Nach Öffnen der Glasampulle wurde das Polymer wie beschrieben zerkleinert und mit 200 ml absolutem Acetonitril 2 h gerührt. Anschließend wurde das Polymer abgetrennt, mit 50 ml Acetonitril nachgewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. Die Waschlösung wurde eingeengt und bis zur Bestimmung der durch diese Operationen eventuell abgespaltenen Mengen der Matrize unter Stickstoffatmosphäre kühl und dunkel gelagert. Das Polymer wurde in die Siebfraktionen < 32 µm (3,31 g), 32 - 45 µm (1,27 g), 45 - 63 µm (1,15 g) und 63 - 125 µm (1,82 g) gesiebt und für die anschließenden Untersuchungen unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt.

16.3.2 Abspaltung der Matrize

1,82 g Polymer der Korngröße 63 - 125 µm wurden in einer Spezialapparatur kontinuierlich während 24 h mit einer Abspaltlösung von Acetonitril/Wasser im Gewichtsverhältnis 4 : 1 behandelt. Das auf diese Weise von der Matrize befreite Polymer wurde mit Acetonitril mehrfach nachgewaschen und bei 40 °C im Vakuum getrocknet. Die vereinigten Extrakte wurden in einen 1 l Meßkolben überführt und auf 1 l mit Abspaltlösung aufgefüllt. Bei einer Abspaltrate von 100 % (= 17,73 mg Benzylalkohol) hätte die UV-spektroskopische Bestimmung der Lösung einen Wert von $1{,}64 \cdot 10^{-4}$ mol/l für die Konzentration an Benzylalkohol ergeben müssen, was im Bereich der Meßgenauigkeit lag. Da die UV-spektroskopisch ermittelten Konzentrationswerte weit über dem theoretischen Wert lagen, was vermutlich auf ein "Nachbluten" des Polymers zurückzuführen ist, wurde die Abspaltrate mit Hilfe der HPLC (Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie) bestimmt (vgl. Kapitel 16.3.5). Zu diesem Zweck wurde ein definiertes Volumen der Abspaltlösung durch Destillation über eine kurze Kolonne unter Stickstoffatmosphäre (Gefahr der Oxidation des Benzylalkohols) eingeengt, und nach Zugabe einer entsprechenden Menge an innerem Standard vermessen. Auf die gleiche Weise wurde die bei der Aufarbeitung des Polymers anfallende Waschlösung auf ihren Benzylalkoholgehalt geprüft. Das Ergebnis der Untersuchungen war a) eine Abspaltrate von 18 % aus der Polymerfraktion 63 - 125µm (was durch einen entsprechenden Versuch mit 2,42 g Polymer der Korngröße 32 - 63µm nochmals überprüft und bestätigt wurde), b) eine Abspaltrate von 49 % in der Waschlösung. Insgesamt ließ sich also 67 % der zur Polymerisation eingesetzten Matrize wieder abspalten.

16.3.3 Aufarbeitung des Polymeransatzes - Polymer P 2 - und Abspaltung der Matrize

Nach öffnen der Ampulle wurde das Polymer gemörsert und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. 11,3 g Polymer wurden 4 h mit 70 ml Abspaltlösung (Acetonitril/Wasser im Gewichtsverhältnis 4 : 1) im geschlossenen Kolben gerührt. Die in der Lösung vorliegende Menge Benzylalkohol wurde mit Hilfe der HPLC quantitativ bestimmt. Danach waren 87,5 $\pm$ 1,5 % der ursprünglich ans Polymer gebundenen Matrize freigesetzt worden. Durch wiederholte Behandlung des Polymers mit Abspaltlösung konnte die Abspaltrate nicht gesteigert werden. Nach Wiederbelegungsversuchen (vgl. nachstehenden Abschnitt) wurde das Polymer erneut von der Matrize befreit, mit Acetonitril nachgewaschen und lösungsmittelfeucht gesiebt. Da für die Untersuchungen in der Affinitätschromatographie die Siebfraktion 32 - 45 μm benötigt wurde, wurden Fraktionen > 45 μm immer wieder gemörsert und gesiebt. Zuletzt wurden die Siebfraktionen 32 - 45 μm durch Waschen mit Acetonitril von anhaftenden Feinstanteilen (< 32 μm) befreit und in Acetonitril bis zum Einfüllen in die Chromatographiesäule aufbewahrt.

16.3.4 Bestimmung der Wiederbelegungsrate der Polymere (P 1) und (P 2) mit der Matrize

Zur Bestimmung der Wiederbelegungsrate wurden die getrockneten Polymere mit einer Lösung des Benzylalkohols in Acetonitril unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Dieser Lösung entnahm man nach verschiedenen Zeiten jeweils ein definiertes Volumen und ermittelte mit Hilfe der HPLC die Konzentration des Benzylalkohols. Im Falle des Polymers P 1 konnte keine Wiederbelegung festgestellt werden, im Falle des Polymers P 2 wurde eine Wiederbelegungsrate von 28 % bezogen auf die abgespaltene Menge der Matrize bestimmt. Dabei wurden 60 % der abgespaltenen Menge an Benzylalkohol eingesetzt.

16.3.5 Quantitative Bestimmung von Benzylalkohol mit Hilfe der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)

Stahlsäule, (FA, Hp Best.-Nr. 79918 B), l = 20 cm, $\varnothing_i$ (4 mm; Material: Reversed Phase (RP-8), Korngröße 10 m) Elutionsmittel: Wasser, 8 Volproz. Acetonitril, Fluß: 2 ml/min. Säulentemperatur 30 °C, Detektor UV (254 nm). Die quantitative Bestimmung des Benzylalkohols t_R = 10,0 min erfolgte nach der 'Inneren-Standard-Methode'[142] mit Anisalkohol t_R = 14,1 min. Zur Ermittlung der Responsefaktoren G_B für Benzylalkohol und G_A für Anisalkohol, beziehungsweise des Verhältnisses von G_B/G_A = const., wurden Eichlösungen im Bereich der zu erwartenden Konzentrationen Benzylalkohol (c_B) hergestellt. Die Konzentration des inneren Standards Anisalkohol (c_A) wurde konstant gehalten und so ausgewählt, daß einerseits die zur Meßlösung zugegebene Menge möglichst genau bestimmt werden konnte, andererseits aber auch die Peakfläche F_A im Chromatogramm der Peakfläche F_B des Benzylalkohols ungefähr entsprach. G_B/G_A = const. wurde für jede Meßreihe nach Gleichung (32) neu bestimmt, um Veränderungen im System, wie

$$\frac{F_B}{F_A} = \frac{G_B}{G_A} \cdot \frac{c_B}{c_A} \qquad (32)$$

andere Lösungsmittelchargen, alterndes Säulenmaterial, anderer Konzentrationsbereich, zu berücksichtigen und damit die Meßgenauigkeit zu erhöhen. Das Verhältnis der Peakflächen wurde bei niedrigen Konzentrationen durch Auswiegen ermittelt, in den übrigen Fällen mit Hilfe eines Integrators bestimmt. Benzylalkohol (Sdp. 93 °C/100 Torr) und 4-Methoxybenzylalkohol (Sdp. 134 °C/12 Torr) wurden in einer Spaltrohrdestillationsanlage (Fischer) Aldehydfrei destilliert (Sdp. Benzaldehyd 62 °C/10 Torr; Sdp. 4-Methoxybenzaldehyd 83 °C/2 Torr) und unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt. Die Überprüfung der Reinheit erfolgte gaschromatographisch

(Polyphenylethersäule, Anisaldehyd: t_R = 31,2; Anisalkohol: t_R = 37,0 Benzaldehyd: t_R = 5,7, Benzylalkohol t_R = 8,2; 150 °C; Flow 20; Einspritzblock- und Detektor (FID)-Temperatur: 250 °C. Es ließ sich jedoch trotz aller Vorsichtsmaßnahmen nicht vermeiden, daß sich die Alkohole in den Eichlösungen zum Teil wieder zersetzten, wie man anhand der Chromatogramme (Benzaldehyd t_R = 21,2; Anisaldehyd t_R = 28,2 HPLC) feststellen konnte. Die Messungen wurden dadurch besonders im Fall der Abspaltlösungen ungenauer, bedingt durch die längere Verweilzeit des abgespaltenen Benzylalkohols im Acetonitril/Wasser-Gemisch.
Die Bestimmung der Menge an nicht einpolymerisiertem Monomer 67 erfolgte auf die gleiche Weise durch Untersuchung der Waschlösung von Polymer P 1 auf 5-Methacryloylaminoboronophthalid 58, da Monomer 67 in diesem Milieu bereits vollständig hydrolysiert vorlag.

16.3.6 Affinitätschromatographische Untersuchungen an Polymer P 2

Ungefähr 1,5 g der Siebfraktion 32 - 45 µm des Polymers P 2 wurden zur Vermeidung von Agglomerationen mit Acetonitril benetzt und in eine senkrecht gehalterte Vorsäule gegeben, an die die Trennsäule ohne Übergangsverengung geschraubt war.[129] Durch eine hohe Flußgeschwindigkeit (5 ml/min) des Eluenten Acetonitril (max. 0,3 % H_2O) wurde das chromatographische Sorbens im unteren Teil der Füllvorrichtung verdichtet. Die Vorsäule wurde abgenommen und die Trennsäule (l = 25 cm, $Ø_i$ 4 mm) in einen thermostatisierbaren Chromatographen (Hewlett Packard 1084 B) eingebaut. Das Eluens wurde durch eine eingebaute Vakuumpumpe und Heizung entgast und, zur Vermeidung von Luftblasen im System auf eine Temperatur gebracht, die 5 °C über der des Säulenofens lag. Zur Detektion der chromatographierten Substanzen diente ein ebenfalls eingebauter UV-Detektor mit der Festwellenlänge von 254 nm. Als Inertsubstanz wurde Benzol gewählt, obwohl eine

geringe Wechselwirkung, vermutlich eine Charge-transfer-Wechselwirkung mit dem aromatischen Teil des einpolymerisierten Monomers 67, anzunehmen ist. Die Menge der jeweils chromatographierten Verbindungen wurde ihren Extinktionskoeffizienten $\epsilon_{254\ nm}$ entsprechend gewählt und betrug durchschnittlich 200 µg bei einem Einspritzvolumen von 20 µl. Die Ergebnisse der chromatographischen Untersuchungen sind in Kap. II.7 aufgeführt.

16.3.7 Aufarbeitung des Polymeransatzes - Polymer P 3 - und Bestimmung der Abspaltrate

Nach Öffnen der Ampulle wurde das Polymer wie beschrieben zerkleinert, mit Acetonitril gewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. Anschließend wurden 3,5 g des Polymers zur Abspaltung der Matrize in einer Spezialapparatur konitnuierlich mit insgesamt 2,5 l einer 30-prozentigen wässrigen Ethanollösung behandelt. Nach Einengen der Lösung (30 °C, Vakuum) und Auffüllen auf ein definiertes Volumen, wurde die Menge abgespaltenen Ephedrins durch UV-spektroskopische Bestimmung der Konzentration (log ε = 2,3; 257 nm[143]) ermittelt. Bezogen auf die theoretisch abspaltbare Menge an Matrize wurde damit eine Abspaltrate von 75 % berechnet. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels durch Gefriertrocknung wies das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstandes ausschließlich die Signale für das Ephedrin auf. Bei der polarimetrischen Messung des Abspaltproduktes in Wasser wurde ein Drehwert $\alpha = \pm 0°$ ermittelt.

V Literaturverzeichnis

1) H. Dugas and C. Penney: "Bioorganic Chemistry", Springer 1981, p. 198

2) S.M. Rapoport: "Medizinische Biochemie" VEB-Verlag Berlin 1977

3) a) R.B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)
   b) R.B. Merrifield, Advan. Enzymology 32, 221 (1969)

4) R. Breslow, Chem. Soc. Rev. 1, 553 (1972)

5) a) W.W. Cleland, Acc. Chem. Res. 8, 145 (1975)
   b) K.R. Hanson and J.A. Rosé, Acc. Chem. Res. 8, 1 (1975)

6) R. Breslow, Studies In Organic Chemistry 13, 1 (1983) "Biomimetic Chemistry" Proc. 2nd int. Kyoto Conference of new Aspects of Organic Chemistry, Ed. Z. I. Yosuida, N. Ise, Elsevier

7) Lit. 1, p. 333

8) a) E. Frieden, J. Chem. Educ. 52, 754 (1975)
   b) K. Morokuma, Acc. Chem. Res. 10, 294 (1977)

9) R. Schwyzer, Proc. Fourth Int. Congr. on Pharmacology 5, 196 (1970)

10) W.W. Bachovchin and J.D. Roberts, J. Am. Chem. Soc. 100, 8041 (1978)

11) D.M. Blow, Acc. Chem. Res. 9, 145 (1976)

12) D.M. Blow, J.J. Birktoft and B.S. Hartley, Nature 221, 337 (1969)

13) M.W. Hunkapiller, S.H. Smallcombe, D.R. Whitaker and J.H. Richards, Biochemistry 12, 4732 (1973)

14) a) M.N.G. James, L.T.J. Delbaere and G.D. Brayer, Can.J. Biochem. 56, 396 (1978)
   b) A.R. Sielecki, W.A. Hendrickson, C.G. Broughton L.T.J. Delbaere, G.D. Brayer and M.N.G. James, J. Mol. Biol. 134, 781 (1979)
   c) G.D. Brayer, L.T.J. Delbaere and M.N.G. James, J. Mol. Biol. 131, 743 (1979)

15) a) Lit. 10)
   b) J.D. Roberts and R. Kanamori, Acc. Chem. Res. 16, 35 (1983)

16) S.E. Hamilton and B. Zerner, J. Am. Chem. Soc. 103, 1827 (1981)

17) G.L. Trainor and R. Breslow, J. Am. Chem. Soc. 103, 154 (1981)

18) A.R. Fersht and A.J. Kirby, Chem. Brit. 16, 136 (1980)

19) S. Milstien and L.A. Cohen, J. Am. Chem. Soc. 94, 9158 (1972)

20) T. Kunitake and S. Shinkai, Adv. Phys. Org. Chem. 18, 435 (1980)

21) a) M.L. Bender and M. Komiyama: "Cyclodextrin Chemistry" Springer-Verlag, New York 1978

b) R. Breslow, Acc. Chem. Res. 13, 170 (1980)

c) W. Saenger, Angew. Chem. 92, 343 (1980)

d) J. Tabushi, Acc. Chem. Res. 15, 66 (1982)

22) R.M. Kellogg in "Topics in Current Chemistry", 101, 111 (1982) Springer-Verlag New York

23) Y. Ihara, M. Nango, Y. Kimura and N. Kuroki, J. Am. Chem. Soc. 105, 1252 (1983)

24) R. Breslow, G. Trainor and A. Ueno, J. Am. Chem. Soc. 105 , 2739 (1983)

25) a) D.J. Cram and H.E. Katz, J. Am. Chem. Soc. 105 135 (1983)

b) J.L. Fox C & EN February 14, 33 (1983)

26) J.F. Kirsch and C.D. Hubbard, Biochemistry 11, 2483 (1972)

27) a) R. Breslow, C & EN, April 11, 4 (1983)

b) D.J. Cram, C & EN, April 11, 4 (1983)

c) R.L. Schowen, C & EN, May 23, 39 (1983)

28) a) R.L. Van Etten, G.A. Clower, J.F. Sebastian and M.L. Bender, J. Am. Chem. Soc. 89, 3253 (1967)

b) M. Komiyama and M.L. Bender, Bioorg. Chem. 6, 323 (1977)

29) J.R. Millar, D.G. Smith, W.E. Marr and T.R.E. Kressman, J. Chem. Soc. 1963, 218

30) a) F.H. Dickey, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 35, 227 (1949)

b) F.H. Dickey, J. Phys. Chem. 59, 695 (1955)

31) H. Bartels and B. Prijs, Adv. Chromatogr. 11, 115 (1974)

32) G. Wulff, W. Vesper, R. Grobe-Einsler and A. Sarhan, Makromol. Chem. 178, 2799 (1977)

33) G. Wulff and W. Vesper, J. Chromatogr. 167, 171 (1978)

34) G. Wulff, A. Sarhan and K. Zabrocki, Tetrahedron Lett. 1973, 4329

35) G. Wulff, I. Schulze, K. Zabrocki and W. Vesper, Makromol. Chem. 181, 531 (1980)

36) W. Best, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn 1977

37) G. Wulff und A. Sarhan, Angew. Chem. 84, 364 (1972)

38) G. Wulff and E. Lohmar, Isr. J. Chem. 18, 279 (1979)

39) A. Sarhan and G. Wulff, Makromol. Chem. 183, 85 (1982)

40) G. Wulff and A. Sarhan in B.S. Green, Y. Ashani and D. Chipman (Eds): "Chemical Approaches to Understanding Enzyme Catalysis, Biomimetic Chemistry and Transition - State Analogs" Elsevier, Amsterdam 1982, p. 106

41) A. Sarhan and G. Wulff, Makromol. Chem. 183, 1603 (1982)

42) G. Wulff and J. Gimpel, Makromol. Chem 183, 2469 (1982)

43) G. Wulff, R. Grobe-Einsler, W. Vesper and A. Sarhan, Makromol. Chem. 178, 2817 (1977)

44) G. Wulff, W. Dederichs, R. Grotstollen and C. Jupe in T.C.J. Gribneau, J. Visser and R.J.F. Nivard (Eds) "Affinity Chromatography and Related Techniques" Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam 1982, p. 207

45) G. Wulff, Pure Appl. Chem. 54, 2093 (1982)

46) G. Wulff, in Fonds der Chemischen Industrie (Ed.) "Festzeitschrift 25 Jahre Fonds der Chemischen Industrie" 1975, S. 135

47) G. Wulff, Nachr. Chem. Techn. Lab. 25, 239 (1977)

48) H. Nishide, J. Deguchi and E. Tsuchida, J. Polym. Sci-Polym. Chem. Ed. 15, 3023 (1977)

49) S.N. Gupta and D.C. Neckers, J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. 20, 1609 (1982)

50) K. Mosbach, Makromol. Chem. 182, 687 (1981)

51) A.A. Efendiev and V.A. Kabanov, Pure Appl. Chem. 54, 2077 (1982)

52) K.J. Shea, E.A. Thompson, S.D. Pandey and Ph. S. Beauchamp, J. Am. Chem. Soc. 102, 3149 (1980)

53) G. Wulff, R. Kemmerer, J. Vietmeier and H. G. Poll Nouv. J. Chim. 6, (12) 681 (1982)

54) V.Kh. Akparov and V.M. Stepanov, J. Chromatogr. 155, 329 (1978)

55) a) J. Turková, J. Chromatogr. 91, 267 (1974)

b) H. Guilford, Chem. Soc. Rev. 2, 249 (1973)

c) W.H. Scouten: "Affinity Chromatography", Wiley, New York 1981

d) J. Turková: "Affinity Chromatography", Elsevier Amsterdam 1978

e) C.R. Lowe and P.D.G. Dean: "Affinity Chromatography", Wiley, London 1974

56) P. Cuatrecasas, M. Wilchek and C.B. Anfinsen, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 61, 636 (1968)

57) a) V.K. Antonov, T.V. Ivanina, J.V. Berezin and K. Martinek, FEBS Lett. 7, 23 (1970)

b) R.K. Koehler and G.E. Lièhard, Biochemistry 10, 2477 (1972)

c) R.N. Lindgust and C. Terry, Arch. Biochem. Biophys. 160, 135 (1974)

d) M. Philipp and M.L. Bender, Proc. Nat. Acad. Sci, USA 68, 478 (1971)

58) D.A. Mattews, R.A. Alden, J.J. Birktoft, S.T. Freer and J. Kraut, J. Biol. Chem. 250, 7120 (1975)

59) E.M. Schwarz, Kompleksy Soedinenii Bora s Polyksisoedineniyami, Riga, Zunatne (1968) p. 40, zitiert in Lit 54)

60) H. Carlsohn and M. Hartmann, Acta Polymerica 30, (7) 420 (1979)

61) K. Krohn, K. Eberlein and G. Gercken, J. Chromatogr. 153, 550 (1978)

62) M. Glad, S. Ohlson, L. Hansson, M.O. Mansson and K. Mosbach, J. Chromatogr. 200, 254 (1980)

63) A.M. Yurkevich, J.J. Kolodkina, E.A. Jvanova and E.J. Pichuzhkina, Carbohydr. Res. 43, 215 (1975)

64) T.F. McCutchan, P.T. Grieham and D. Söll, Nucleic Acids. Res. 2, 853 (1975)

65) C.A. Elliger, B.G. Chan and W.C. Stanley, J. Chromatogr. 104, 57 (1975)

66) M.A. Kraus and A. Patchornik, J. Polym. Sci. Macromol. Rev. 15, 55 (1980)

67) A. Akelah and D. C. Sherrington, Chem. Rev. 81, 557 (1981)

68) P. Hodge, Chem. Ind. (Lond.) 1979, 624

69) P. Hodge and D.C. Sherrington: "Polymer-Supported Reactions in Organic Synthesis", Wiley, New York 1980

70) J.M.J. Fréchet, A.J. Hagen, C. Benezra and A. Cheminat, Pure Appl. Chem. 54, 2181 (1982)

71) M. Rubinstein, B. Amit and A. Patchornik, Tetrahedron Lett. 1975, 1445

72) C.C. Leznoff and W. Sywanyk, J. Org. Chem. 42, 3203 (1977)

73) J. Castells, J. Font and A. Virgili, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1 (1979)

74) G.D.Y. Sogah and D.J. Cram, J. Am. Chem. Soc. 98, 3038 (1976)

75) V.A. Davankov, Pure Appl. Chem. 54, 2159 (1982)

76) G. Blaschke, Angew. Chem. 92, 14 (1980)

77) L. Babcock and R. Pizer, Inorg. Chem. 19, 56 (1980)

78) R. Grobe-Einsler, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, 1977

79) R. Grotstollen, Dissertation, Universität Düsseldorf 1981

80) J.C. Catlin and H.R. Snyder, J. Org. Chem. 34, 1660 (1969)

81) a) H. Steinberg: "Organoboron Chemistry", Wiley-Interscience, New York 1964, p. 65

b) Lit. 81 a) Vol. 2, p 15

82) B.M. Mikhailov and P.M. Aronovich, J. Gen. Chem. USSR 29, 3090 (1959)

83) R.T. Hawkins and A.U. Blackham, J. Org. Chem. 32, 597 (1967)

84) J.R. Johnson and S.W. Tompkins, Org. Synth. Coll. Vol II, 106 (1950)

85) R.T. Hawkins and H.R. Snyder, J. Am. Chem. Soc. 82, 3863 (1960)

86) K. Torssell, Acta Chem. Scand. 8, 1779 (1954)

87) a) M. Graßberger: "Organische Borverbindungen", Verlag Chemie, Weinheim 1971, S. 37

b) D.H.R. Barton (Hrsg.): "Comprehensive Organic Chemistry", Vol. 3, Pergamon, Oxford 1979, p. 917, 926

88) T. Burgemeister, R. Grobe-Einsler, R. Grotstollen, A. Mannschreck and G. Wulff, Chem. Ber. 114, 3403 (1981)

89) H.R. Snyder, A.J. Reedy and W.J. Lennarz, J. Am. Chem. Soc. 80, 835 (1958)

90) K. Torssell, Ark. Kemi 10, 507 (1957)

91) M.F. Lappert, Chem. Rev. 56, 994 (1956)

92) Beilstein: "Handbuch der organischen Chemie", Band 1, IV. Ergw., S. 1244

93) R.T. Hawkins, W.J. Lennarz and H.R. Snyder, J. Am. Chem. Soc. 82, 3053 (1960)

94) H. Nöth and B. Wrackmeyer: "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds", Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978, Chap. 7.4, p. 84

95) A. Finch and J.C. Lockhart, J. Chem. Soc. 1962, 3723

96) M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh: "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie", Thieme, Stuttgart 1979, S. 146

97) W.J. Lennarz and H.R. Snyder, J. Am. Chem. Soc. 82, 2172 (1960)

98) R.L. Letsinger and S.B. Hamilton, J. Am. Chem. Soc. 80, 5411 (1958) und darin zitierte Literatur

99) H.R. Snyder, M.S. Konecky and W.J. Lennarz, J. Am. Chem. Soc. 80, 3611 (1958)

100) M. Lauer, Universität Düsseldorf, persönliche Mitteilung

101) Zur B←N Koordination ähnlicher Verbindungen vergleiche
a) H. Weidmann and H.K. Zimmermann, Liebigs Ann. Chem. 619, 28 (1958)
b) H.K. Zimmermann, Adv. Chem. Ser. 42, 23 (1964)

102) J.A.A. de Boer, D.N. Reinhoudt, S. Harkema, G.J.V. Hummel and F. de Jong, J. Am. Chem. Soc. 104, 4073 (1982)

103) R. Olier and P. Clechet, Thermochimica Acta 8, 249 (1974)

104) E.A. Ivanova, J.J. Kolodkina and A.M. Yurkevich, J. Gen. Chem. USSR 41, 447 (1971)

105) R.F. Borch, M.D. Bernstein and H.D. Durst, J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971)

106) A. Pelter, K. Smith, M.G. Hutchings and K. Rowe, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1975, 129

107) G. Wittig und P. Raff, Liebigs Ann. Chem. 573, 195 (1952)

108) H. Günther: "NMR-Spektroskopie", Thieme, Stuttgart 1973, S. 95

109) S.P. Bakshi and E.E. Turner, J. Chem. Soc. 1961, 168

110) U.W. Gerwarth, Z. Naturforsch. 34b, 1084 (1979)

111) R. Heyes and J.C. Lockhart, J. Chem. Soc. (A) 1968, 326

112) R.A. Bowie and O.C. Musgrave, J. Chem. Soc. 1963, 3945

113) H. Böhnke, Diplomarbeit, Universität Düsseldorf 1982

114) U. Schöllkopf, Angew. Chem. 71, 260 (1959)

115) Lit. 87 a), S. 23

116) W.J. Fanta and W.F. Erman, Tetrahedron Lett. 1969, 4155; J. Org. Chem. 37, 1624 (1972)

117) H.J. Bestmann, Angew. Chem. 77, 609 (1965)

118) Houben-Weyl: "Methoden der organischen Chemie", Band 11,1, Seite 343

119) C.A. Buehler and D.E. Pearson: "Survey of Organic Syntheses", Vol. 1, John Wiley and Sons, New York 1970, p. 899

120) D.E. Pearson, H.W. Pope and W.W. Hargrove, Org. Synth. Coll. Vol. 5, 117 (1973); D.E. Pearson, H.W. Pope, W.W., Hargrove and W.E. Stamper, J. Org. Chem. 23, 1412 (1958)

121) Organikum, 10. Auflage, VEB Berlin 1971, Seite 489 und 712

122) G. Defren, Chem. Ber. 28, 2648 (1895)

123) T. Bultsma, J.F.M. Meijer, F.J. Pauli, P.J. Ramacker and T.W. Nauta, Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 12(5) 427 (1977); Chem. Abstr. 88, 50425e (1978)

124) A.K. Hoffmann and W.M. Thomas, J. Am. Chem. Soc. 81, 580 (1959)

125) S. Tanimato, T. Miyake and M. Okano, Synth. Commun. 4, 193 (1974)

126) R.W. Alder, P.S. Bowman, W.R.S. Steele and (in part) D.R. Winterman, Chem. Commun. 1968, 723

127) M.P. Cava and K. Muth, Tetrahedron Lett. 1961, 140

128) H. Schott, Angew. Chem. 84, 819 (1972)

129) G. Eppert: "Einführung in die schnelle Flüssigkeits-Chromatographie", Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig/ Wiesbaden 1979, S. 80

130) W. Vesper, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn 1977, S. 15 und 95

131) C.H. De Puy, F.W. Breitbeil and K.R. De Bruin, J. Am. Chem. Soc. 88, 3347 (1966)

132) H.J. Roth und H.N. El Din, Arch. Pharm. 295, 679 (1962)

133) Beilstein, Band 13, 1. Ergw. S. 253

134) J. Bartoň and J.M. Vlčková, Makromol. Chem. 178, 513 (1977)

135) R.R. Haynes and H.R. Snyder, J. Org. Chem. 29, 3229 (1964)

136) R.L. Letsinger and S.B. Hamilton J. Am. Chem. Soc. 81, 3009 (1959)

137) C. Brown, R.H. Cragg, T. Miller, D. O'N. Smith and A. Steerner, J. Organometal. Chem. 149 C34 - C36 (1978)

138) J.D. Odom, T.F. Moore, R. Goetze, H. Nöth and B. Wrackmeyer, J. Organometal. Chem. 173, 15 (1979)

139) U.W. Gerwarth, Makromol. Chem. 181, 1591 (1980)

140) H. Pines, D.R. Strehlau and V.N. Ipatieff, J. Am. Chem. Soc. 71, 3534 (1949)

141) W. König and W. Scharrnbeck, J. Prakt. Chem. 128, 153 (1930)

142) J.H. Knox: "High Performance Liquid Chromatography", Edingburgh University Press, Edingburgh 1978, Paperback edition 1980, p. 147

143) R.C. Weast (Ed.): "CRC Handbook of Chemistry and Physics", 58th Ed., CRC Press Inc., Cleveland Ohio 1977 - 1978, C-285